

Aus der Frauenklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KONZENTRATION
DES SCHWANGERSCHAFTSSPEZIFISCHEN
 β_1 -GLYKOPROTEINS SP₁ IM VERGLEICH ZUM
HUMANEN PLAZENTAREN LAKTOGEN HPL IM
SERUM WÄHREND DES SCHWANGERSCHAFTSVERLAUFS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von —

GUDRUN LAMPALZER-STROHMAIER
—
aus Göppingen

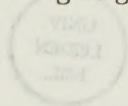
Marburg 1977
—

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Frauenklinik der Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. R. Buchholz

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE KONZENTRATION
DES SCHWANGERSCHAFTSSPEZIFISCHEN
 β_1 -GLYKOPROTEINS SP₁ IM VERGLEICH ZUM
HUMANEN PLAZENTAREN LAKTOGEN HPL IM
SERUM WÄHREND DES SCHWANGERSCHAFTSVERLAUFS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von



GUDRUN LAMPALZER-STROHMAIER
aus Göppingen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15.4.1977
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs
Dekan: Prof. Dr. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. E. Daume
Correferent: Prof. Dr. G. Sturm

1.	Einleitung.....	4
2.	Das schwangerschaftsspezifische β_1 -Glyko- protein SP ₁	5
2.1.	Chemisch-physikalische Charakterisierung von SP ₁	5
2.2.	Auftreten von SP ₁	6
2.3.	SP ₁ und die Bindung von Steroiden.....	6
2.4.	SP ₁ im Tierversuch.....	7
3.	Das human-placenta-lactogen HPL.....	8
3.1.	Chemisch-biologische Charakterisierung von HPL.....	8
3.2.	Auftreten von HPL.....	8
3.3.	Beziehung zwischen HPL-Spiegel und Kinds- gewicht, bzw. Plazentagewicht, bzw. Pla- zentazottenoberfläche.....	9
3.4.	HPL-Spiegel bei pathologischen Schwanger- schaftsverläufen.....	10
3.5.	Die Aussagekraft von HPL.....	11
4.	Versuchsdurchführung.....	12
4.1.	Die Sammlung der Blutproben.....	12
4.2.	Die verschiedenen Arten der Schwanger- schaftsverläufe.....	12
4.3.	Die Bestimmung der Proteinkonzentrationen mit Hilfe der einfachen radialen Immun- diffusion nach Mancini.....	13
5.	Statistische Auswertung.....	16
5.1.	Graphische Darstellung bei linearer Auf- tragung der Zeit und der Konzentrationen....	16

5.2. Linearisierung und Beseitigung der Heteroskedastizität durch die Transformation $y \rightarrow \lg(y+1)$	16
5.3. Bildung von Subgruppen wegen der Abhängigkeit der Rohwerte und der Nachweis der Verwendbarkeit aller Rohwerte für eine Stichprobe.....	23
5.4. Untersuchung der pathologischen Werte mit Hilfe des Normbereichs für den Standardfehler der Schätzung.....	35
6. Diskussion.....	49
7. Zusammenfassung.....	52
8. Anhang: Gleichungen und Zwischenergebnisse, die nach Durchführung der Ordinatentransformation für die statistische Auswertung herangezogen wurden.....	54
9. Literaturverzeichnis.....	58

1. Einleitung

Zur intensiven Überwachung der Risikoschwangerschaft stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.

Eine sichere spezifische Diagnostik der Plazentainsuffizienz ist bisher noch nicht bekannt; daher sollten mehrere Methoden kombiniert werden, um eine Aussage machen zu können. Hierbei stehen grundsätzlich zwei Verfahren zur Verfügung, nämlich physikalische und chemische Untersuchungen. (33)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit letzteren, und zwar speziell mit dem human-placenta-lactogen (HPL), auch human-chorion-somatotropin (HCS) genannt, und dem von Bohn beschriebenen schwangerschaftsspezifischen β_1 -Glykoprotein SP_1 . Das spezifisch von der Plazenta gebildete Hormon HPL mit seiner kurzen Halbwertszeit von zwanzig Minuten bietet die Möglichkeit, auch eine beginnende Störung der Plazentafunktion zu erfassen.

Da, wie bereits erwähnt, keiner der bisher bekannten Parameter eine sichere Diagnose einer Plazentainsuffizienz erlaubt, schien es auf der Suche nach weiteren, eventuell besseren Parametern interessant, das in der Plazenta synthetisierte kohlenhydratreiche β_1 -Glykoprotein SP_1 bei normalen und pathologischen Schwangerschaftsverläufen zu untersuchen und auf seinen eventuellen diagnostischen Wert zu prüfen.

Zu diesem Zweck wurden in der vorliegenden Arbeit SP_1 - und HPL-Gehalt in den Seren von 53 Schwangeren von der Erstdiagnose der Schwangerschaft bis zur Entbindung in etwa vierwöchentlichen Abständen bestimmt. Bei diesem Patientengut fanden sich 30 normale und 23 pathologische Schwangerschaftsverläufe.

2. Das schwangerschaftsspezifische β_1 -Glykoprotein SP₁

H. Bohn konnte mit Hilfe von Antiseren, die durch Immunisierung von Kaninchen mit Proteinfraktionen der menschlichen Plazenta gewonnen wurden, im Serum schwangerer Frauen immunologisch bei Verwendung des Geldiffusionstestes nach Ouchterlony vier verschiedene Schwangerschaftsproteine nachweisen. Zwei dieser Proteine konnten auch außerhalb der Schwangerschaft gefunden werden, die beiden anderen kommen jedoch nur in der Schwangerschaft vor und sind somit schwangerschaftsspezifisch. Eines konnte als HPL identifiziert werden, das andere wurde von Bohn nach Ausschluß der Identität mit einem bekannten schwangerschaftsspezifischen Protein als schwangerschaftsspezifisches β_1 -Glykoprotein SP₁ bezeichnet. (4)

SP₁ erreicht von allen schwangerschaftsspezifischen Proteinen die höchste Konzentration im Plasma und nimmt während der Schwangerschaft zu (4, S.451). Es läßt sich mit der Ouchterlony-Technik spätestens ab der 6. bis 10. Schwangerschaftswoche nachweisen (4, S.455). Nach der Entbindung verschwindet SP₁ schnell wieder aus dem mütterlichen Kreislauf (4, S.431). Gebildet wird es im Synzytium der menschlichen Plazenta (5).

2.1. Chemisch-physikalische Charakterisierung von SP₁

Das Molekulargewicht von SP₁ wurde im SDS-haltigen PAA-Gel mit $90\,000 \pm 5\,000$ bestimmt. Seine Halbwertszeit wurde mit 30 bis 40 Stunden ermittelt. (6)

In der Immunelektrophorese wandert es im Bereich der β_1 -Globuline (4, S.446). In der PAA-Gel-Elektrophorese erscheint isoliertes SP₁ nicht einheitlich, ein nach vorne verlängerter Präzipitatbogen deutet auf die Anwesenheit einer schwächeren zweiten Komponente hin, die schneller wandert, immunologisch aber identisch ist. (4)

Durch Einwirkung von Neuraminidase wird SP_1 in seiner Wanderung stark verändert und zur Kathode hin verschoben, woraus auf einen höheren Gehalt an Kohlenhydraten geschlossen werden kann (4, S.446). Der Kohlenhydratgehalt von SP_1 beträgt 28,1%, wovon auf Hexosen 10,1%, auf Hexosamin (N-acetyl) 9,9%, auf Neuraminsäure (N-acetyl) 6,8% und auf Fucose 0,6% entfallen. (5)

Lipide sind am Aufbau von SP_1 wahrscheinlich nicht beteiligt, da sich das Immunpräzipitat nicht mit Sudanschwarz anfärben läßt. (4, S.447)

2.2. Auftreten von SP_1

SP_1 ließ sich weder in männlichen Normalseren noch im Serum von z.B. mit Ovulationshemmern behandelten Frauen nachweisen. Der Nachweis konnte nur in Seren von Schwangeren erbracht werden (4), wo das Protein im allgemeinen Konzentrationen zwischen 5 und 25 mg pro 100 ml erreicht. (6)

Im Urin schwangerer Frauen besitzt SP_1 nur noch einen Teil seiner ursprünglichen Antigendeterminanten. Es wird also offensichtlich im Organismus abgebaut und als Spaltstück ausgeschieden. (4, S.446)

Der Nachweis von SP_1 im Serum, beziehungsweise im Urin kann zur Diagnose einer Schwangerschaft verwendet werden. (4)

SP_1 kann in geringer Menge in Nabelschnurseren vorkommen und findet sich in Spuren auch im Colostrum. (6)

2.3. SP_1 und die Bindung von Steroiden

Untersuchungen über die Steroidbindung, die mit Hilfe der Autoradiographie nach Anlagerung von ^{14}C -markierten Steroidhormonen an Immunpräzipitate des SP_1 durchgeführt wurden, konnten zeigen, daß SP_1 eine Affinität zu Steroid-

hormonen besitzt. Vom Immunpräzipitat wurden Östriol, 17 β -Östradiol und Cortisol gebunden. Testosteron und Progesteron wurden nicht oder in wesentlich geringerem Maße angelagert. (6)

Welche Funktion SP₁ bei der Gravidität zukommt, ist noch unbekannt; die Affinität zu den Steroidhormonen läßt jedoch an eine Aufgabe beim Transport oder Metabolismus dieser Hormone denken. (6)

2.4. SP₁ im Tierversuch

Eine Hormonwirkung des SP₁ konnte bisher nicht festgestellt werden (7, S.210). Es zeigte bei infantilen Ratten keinerlei Wirkung auf den Uterus, auf Ovarien, Hoden, Samenblase, Prostata, Nebenniere, Schilddrüse oder Thymus. (5)

Bei trächtigen Tieren konnte weder beim Hund noch bei der Ratte, sondern lediglich beim Affen (*Cynomolgus*) ein mit SP₁ immunologisch verwandtes Protein (c SP₁) nachgewiesen werden (6). Es weist ein ähnliches Verhalten wie das beim Menschen gefundene Protein auf. Im Tierversuch mit *Cynomolgus* konnte gezeigt werden, daß die Verabreichung von Kaninchenantikörpern gegen SP₁ des Menschen beim trächtigen Affen zum Abort führt, was aber ohne Nachwirkung auf eine anschließende Schwangerschaft bleibt. Durch aktive Immunisierung mit SP₁ ließ sich beim Affen eine Konzeption verhindern. Ähnliche Ergebnisse erbrachten Untersuchungen im Tierversuch bei Ratten mit Antikörpern gegen HPL. (8)

3. Das human-placenta-lactogen HPL

1961 wurde von Ito und Higashi (14) aus der Plazenta eine Substanz gewonnen, die die Proliferation der Schleimhautmembranen in der Taubenkropfdrüse und die Produktion der Kropfmilch auslöst.

1962 haben Josimovich und Laren (16) HPL isoliert und immunochemisch eine enge Verwandtschaft mit Somatotropin festgestellt.

Sciarra u.a. beschrieben 1963 den Synzytiotrophoblasten als Bildungsstätte.

Spellacy u.a. stellten 1967 fest, daß die Konzentration von HCS im Verlauf der Schwangerschaft ansteigt, und Sheerwood u.a. klärten die Aminosäuresequenz auf (13).

3.1. Chemisch-biologische Charakterisierung von HPL

Das Molekulargewicht des hochmolekularen Polypeptids beträgt 39 000. (17)

Die Angabe der Halbwertszeit schwankt bei den einzelnen Autoren zwischen 10,8 und 29 Minuten. Von Keller wurde sie 1971 mit 21 Minuten bestimmt. (18)

Die mittlere renale Clearance wurde mit 0,0057 ml/min ermittelt. Es wurde eine Tagesproduktion von 0,5 g errechnet, ausgehend von einer mittleren HPL-Konzentration von 6 mg/l Serum am Termin (18). Wie von mehreren Autoren festgestellt wurde, wird HPL unabhängig vom Tagesablauf sezerniert. (11, 18, 34)

Außer der mammotropen, luteotropen und schwachen somatotropen Wirkung von HCS scheint auch ein antiinsuliner Effekt vorzuliegen. (25)

3.2. Auftreten von HPL

Der Nachweis von HPL gelingt in der 7. bis 8. Schwangerschaftswoche (17). Es weist die höchsten Titer im müt-

terlichen Serum auf. Im Fruchtwasser liegt die Konzentration wesentlich tiefer, im fetalen Kreislauf finden sich nur Spuren und im Urin erscheint es praktisch nicht, was zu der Annahme führt, daß es im Organismus abgebaut wird. (18, 29)

3.3. Beziehung zwischen HPL-Spiegel und Kindsgewicht, bzw. Plazentagewicht, bzw. Plazentazottenoberfläche

Über eine bestehende Beziehung zwischen dem Gewicht des Kindes und der HPL-Konzentration am Ende der Schwangerschaft gehen die Untersuchungsergebnisse der einzelnen Autoren auseinander. Während Letchworth und Chard 1971 (24) und Schmitt u.a. (30) 1973 eine Beziehung zwischen HPL-Spiegel und fetalem Geburtsgewicht fanden, konnten Genazzani u.a. (10) keine ausreichende Korrelation zwischen HPL-Werten und Geburtsgewicht nachweisen, und während Bellmann und Lang (2) von einer eindeutigen Korrelation der Serum-HPL-Profile zur intrauterinen Wachstumsdynamik in Fällen von schwerer Wachstumsretardierung sprechen, finden Siebert u.a. (32) keine ausreichende Korrelation zwischen HPL-Sekretion und Wachstumsstörungen der Feten am Ende der Schwangerschaft. Starke Infarzierung der Plazenta oder reduziertes Gewicht derselben korrelieren jedoch gut mit erniedrigten HPL-Werten. (19, 28, 30)

Neuere Untersuchungen haben die histometrisch ermittelte Plazentazottenoberfläche und den Zottenreifegrad zum HPL-Verlauf in der Spätschwangerschaft und zum Geburtsgewicht der Kinder in Beziehung gesetzt. Es wurde festgestellt, daß die HPL-Produktion abhängig ist von der Ausdehnung der Synzytiotrophoblastoberfläche und zudem eine Modulation durch den Differenzierungsgrad des Chorionepithels erfährt. Die Untersuchungen weisen daraufhin, daß reifungsgestörte Zotten offenbar mehr HPL synthetisieren als orthologisch entwickelte Zotten. (22)

3.4. HPL-Spiegel bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen

Bei Frauen mit vaginalen Blutungen und anschließendem Abort findet man signifikant erniedrigte HPL-Spiegel, während normale oder im Verlauf ansteigende HPL-Spiegel beim Abortus imminens mit vaginaler Blutung eine gute Prognose haben. (11, 15, 25, 36)

Einigkeit herrscht über niedrige HPL-Spiegel bei schweren EPH-Gestosen (3, 12, 19, 21, 30), wobei das Ausmaß der Hypertonie einen entscheidenden Einfluß auf den HPL-Wert hat (31).

Normale HPL-Werte bei EPH-Gestosen lassen eine günstige Prognose zu, während tiefe zur Vorsicht mahnen, allerdings nicht immer einem schlechten Ausgang der Schwangerschaft gleichzustellen sind (21). Dies steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Weber, der das Verhalten von HPL im Serum bei Schwangeren unter der Behandlung der EPH-Gestose mit Heparin und Complamin untersuchte. Er kam zu dem Ergebnis, daß nicht ansteigende HPL-Werte nach Therapiebeginn auf einen ungünstigen Schwangerschaftsverlauf hinweisen, wogegen bei einer Verbesserung der HPL-Konzentration im Serum eine Erhaltung der Schwangerschaft zu erwarten ist. (37) So scheint es möglich, Untersuchungen der Plazentainsuffizienz unter einer gezielten Therapie zu objektivieren, wobei sich die kurze Halbwertszeit von HPL, die es zu einem rasch reagierenden Indikator macht, besonders günstig auswirkt. Bei Zwillingsschwangerschaften liegen die HPL-Werte oft über dem Normbereich. (3, 30)

Bei Rhesusinkompatibilität und Diabetes mellitus scheint keine Korrelation zum HPL-Verhalten zu bestehen (20, 31). Nur bei schwerer Schädigung der Frucht und der Plazenta im Gefolge einer Rhesusinkompatibilität fanden sich stark erhöhte HPL-Serumwerte (3).

Bei Patientinnen mit Blasenmolen wurden ausnahmslos tiefe HCS-Titer als Ausdruck einer Dysfunktion des Synzytiotrophoblasten gefunden (20). Bei Hyperemesis und Plazenta praevia verhalten sich die HPL-Spiegel unauffällig. Bei verlängerter Tragzeit fällt HPL ab, besonders wenn klinisch Übertragungszeichen und Plazenta-infarzierung vorliegen. (20)

3.5. Die Aussagekraft von HPL

Tabelle 1: Aussagekraft verschiedener biochemischer Parameter für die Frühdiagnose fetoplazentarer Dysfunktionen bei Risikoschwangerschaften				
Parameter	Schwere fetoplazentare Dysfunktion		Normale fetoplazentare Funktion	
	richtig	falsch	richtig	falsch
Urinöstriol-Ausscheidung	69	31	88	12
DHEA-Sulfat-Test	70	31	73	27
Urinpregnandiol-Ausscheidung	21	79	98	2
HPL (Serum)	100	0	65	35
Hitzestabile alkalische Phosphatase (Serum)	64	36	75	25

(33)

Wie aus der Tabelle hervorgeht, wurden mit HPL als einzigem Parameter alle Fälle von schwerer fetoplazentarer Dysfunktion erfaßt, aber auch falsch positive Werte ermittelt. HPL ist demnach zur Überwachung der Risikoschwangerschaft mit biochemischen Parametern gut geeignet, muß jedoch für eine klare Aussage mit anderen Parametern kombiniert werden.

4. Versuchsdurchführung

Bei 54 schwangeren Frauen aus der Poliklinik der Universitätsfrauenklinik Marburg wurden von der Erstdiagnose der Schwangerschaft bis zur Entbindung insgesamt 263 Blutproben entnommen, wobei der Zeitpunkt der ersten Entnahme im allgemeinen spätestens in die 14. Schwangerschaftswoche (gerechnet vom ersten Tag der letzten Menstruationsblutung) fiel. Die Blutentnahme erfolgte jeweils bei den Kontrolluntersuchungen, zu denen die Patientinnen vierwöchentlich einbestellt wurden. Pro Patientin wurden im Schwangerschaftsverlauf vier bis acht Blutproben - durchschnittlich 5,6 - entnommen. Bei Schwangerschaften, die mit Abort endeten, waren es pro Patientin eine bis drei Blutproben.

4.1. Sammlung der Blutproben

Aus der Cubitalvene wurden jeweils 10 ml Vollblut und 10 ml Citratblut (1 ml Natriumcitrat und 9 ml Blut) abgenommen. Die Proben wurden am Tag der Entnahme zentrifugiert und das Serum, bzw. Plasma in jeweils drei Portionen bis zur Aufbereitung bei -20°C tiefgefroren. Die Lagerzeit betrug längstens neun Monate.

4.2. Die verschiedenen Arten der Schwangerschaftsverläufe

Nachdem alle Patientinnen entbunden hatten, wurde das Kollektiv nach dem Studium der Krankengeschichten in Patientinnen mit normalem und pathologischem Schwangerschaftsverlauf unterteilt.

Es handelte sich um 30 Patientinnen mit normalem Verlauf der Gravidität, komplikationsloser Entbindung und gesunden Kindern, 1 Zwillingschwangerschaft,

7 Aborte, 7 Fälle von Abortus imminens, in denen die Schwangerschaft ausgetragen wurde, 7 Fälle mit Frühgeburtsbestrebungen, 3 Fälle mit leichter und 3 Fälle mit schwerer EPH-Gestose.

In der Gruppe der leichten EPH-Gestosen wurden Frauen mit Blutdruckwerten nicht über 90 mmHg diastolisch, Oedemen und Eiweißausscheidung im Urin zusammengefaßt.

In der Gruppe der Schwangerschaftsverläufe mit schwerer EPH-Gestose befinden sich Fälle mit ausgeprägter Hypertonie mit diastolischen Werten über 100 mmHg, Oedemen und Eiweißausscheidungen, darunter ein Fall mit einem "small for date baby" von 44 cm Länge und 1970 g Gewicht, das mit Apgar 3 geboren wurde, sowie ein weiterer mit intrauterinem Fruchttod eines 49 cm langen und 2800 g schweren Feten mit stark infarzierter Plazenta, die mit 365 g untergewichtig war.

Zusätzlich wurden Plazentagewicht und der Zustand der Plazenta in bezug auf Infarkte notiert.

Nach dem Auftauen bei Zimmertemperatur wurden die Seren unter gleichen Bedingungen sowohl hinsichtlich ihres SP_1 - als auch ihres HPL-Gehaltes untersucht. Für beide Proteine wurde die Konzentration immunologisch mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini auf Partigen^R-Platten der Behringwerke Marburg bestimmt.

4.3. Die Bestimmung der Proteinkonzentration mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini

Der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini liegt eine Antigen-Antikörper-Reaktion zugrunde. Man bringt das gelöste Antigen und das den entsprechenden Antikörper enthaltende Serum zusammen. Dabei bil-

det sich aus Antigen und Antikörper ein unlöslicher Komplex, der präzipitiert.

Technisch geschieht dies folgendermaßen: Eine Agargelschicht von bestimmter Dicke enthält das Antiserum in bekannter Konzentration. Aus dieser Agargelschicht werden Zylinder von standardisiertem Volumen gestanzt und in die entstehenden Hohlräume ("Startlöcher") wird eine bestimmte Menge des gelösten Antigenmoleküls eingegeben, das nun radial in die den Antikörper enthaltende Agargelschicht diffundiert. Nach Abschluß der Diffusion steht die Größe der Kreisscheibe, die aus dem entstandenen, sichtbaren Präzipitat und der zentralen Öffnung besteht, in einem linearen Zusammenhang zur Antigenkonzentration, wenn man die Dicke des Gels und den Durchmesser des herausgestanzten Zylinders konstant läßt. Mit Hilfe von Lösungen mit bekannter Antigenmenge läßt sich dann eine Eichkurve konstruieren, welche die Bestimmung der Antigenmenge in Lösungen mit unbekannter Antigenkonzentration erlaubt. (1)

Abb. 1



Bei den vorliegenden Untersuchungen wurden Partigen^R-Platten (Abb.1) der Behringwerke verwendet. Mit Hilfe einer Mikroliterspritze der Firma Hamilton wurde eine bestimmte Menge Testserum ($5\text{ }\mu\text{l}$ für SP_1 und $20\text{ }\mu\text{l}$ für HPL) in die Startlöcher ($2,5\text{ mm}$ Durchmesser bei SP_1 und $3,5\text{ mm}$ Durchmesser bei HPL) der antikörperhaltigen Agargelschicht (für SP_1 $1,5\text{ mm}$ hoch und für HPL $2,35\text{ mm}$ hoch) eingefüllt.

Als Standardlösung diente für die Untersuchungen über SP_1 eine Lösung, die das Protein in einer Konzentration von $33\text{mg}/100\text{ml}$ enthielt. Diese Standardlösung wurde auf jeder dritten Platte in den Verdünnungen $1:8$, $1:4$ und $1:2$ aufgetragen. Die Standardlösung von HPL wurde - ebenfalls auf jeder dritten Platte - in den Konzentrationen $0,2\text{mg}/100\text{ml}$, $0,5\text{mg}/100\text{ml}$ und $0,8\text{mg}/100\text{ml}$ eingefüllt.

Als Maß für die methodische Fehlerbreite wurde auf jeder Platte ein Kontrollserum mitgeführt.

Die Testseren wurden bis zur 27. Schwangerschaftswoche unverdünnt eingefüllt. Von später gewonnenen Seren waren die Präzipitate größer als die des Standards. Um eine größere Genauigkeit zu erzielen, wurden die Testseren ab der 28. Schwangerschaftswoche mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis $1:2$ verdünnt. Nach mindestens zweitägiger Aufbewahrung der Partigen^R-Platten in einer feuchten Kammer bei Zimmertemperatur erfolgte die Ablesung mit Hilfe einer Meßlupe. Da die Immunpräzipitate bei HPL zu blaß waren, um eine genaue Messung zu erlauben, wurden sie mit Dopa angefärbt und frühestens nach drei Tagen abgelesen.

Die untere Nachweisgrenze der Methode lag für SP_1 früher bei $0,7\text{mg}/100\text{ml}$ und liegt jetzt bei $1,4\text{mg}/100\text{ml}$ und für HPL bei $0,1\text{mg}/100\text{ml}$. Die methodische Fehlerbreite beträgt $8\text{ }\%$.

5. Statistische Auswertung

5.1. Graphische Darstellung bei linearer Auftragung der Zeit und der Konzentrationen

In den Abbildungen 2 und 3 ist die Konzentration von SP_{-} , bzw. HPL im Serum von zehn willkürlich aus dem Patientengut ausgewählten Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf während der Gravidität graphisch dargestellt. Man erkennt, daß sowohl SP_{-} als auch HPL-Gehalt im Verlauf der Schwangerschaft ansteigen. Bei der Frage nach einem möglichen, annähernd funktionalen Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdauer und SP_{-} , bzw. HPL-Konzentration zeigt bereits die graphische Darstellung, daß die Abhängigkeit nicht linear ist. Auffallend ist außerdem die mit der Schwangerschaftsdauer deutlich größer werdende Streuung der Meßwerte (Phänomen der Heteroskedastizität). Aus diesem Grunde wird eine Koordinatentransformation mit dem Ziel versucht, einerseits eine lineare Beziehung zu erhalten, andererseits die störende Heteroskedastizität zu beseitigen.

5.2. Linearisierung und Beseitigung der Heteroskedastizität durch die Transformation $y \rightarrow \lg(y+1)$

Nach Erprobung mehrerer Ansätze wurde für die Konzentration die Transformation $y \rightarrow \lg(y+1)$ gewählt. Die Abbildungen 4 und 5 zeigen die sich ergebenden Darstellungen. Da bei wurden dieselben Schwangeren wie für die Abbildungen 2 und 3 herangezogen. Die Abbildungen 6 und 7 schließlich enthalten die sich nach der Transformation ergebenden Meßpunkte aller untersuchten Frauen mit normalem Schwangerschaftsverlauf.

Abb. 2: Abhängigkeit des SP_1 -Gehaltes von der Schwangerschaftsdauer bei zehn willkürlich ausgewählten Schwangeren (normale Schwangerschaften)

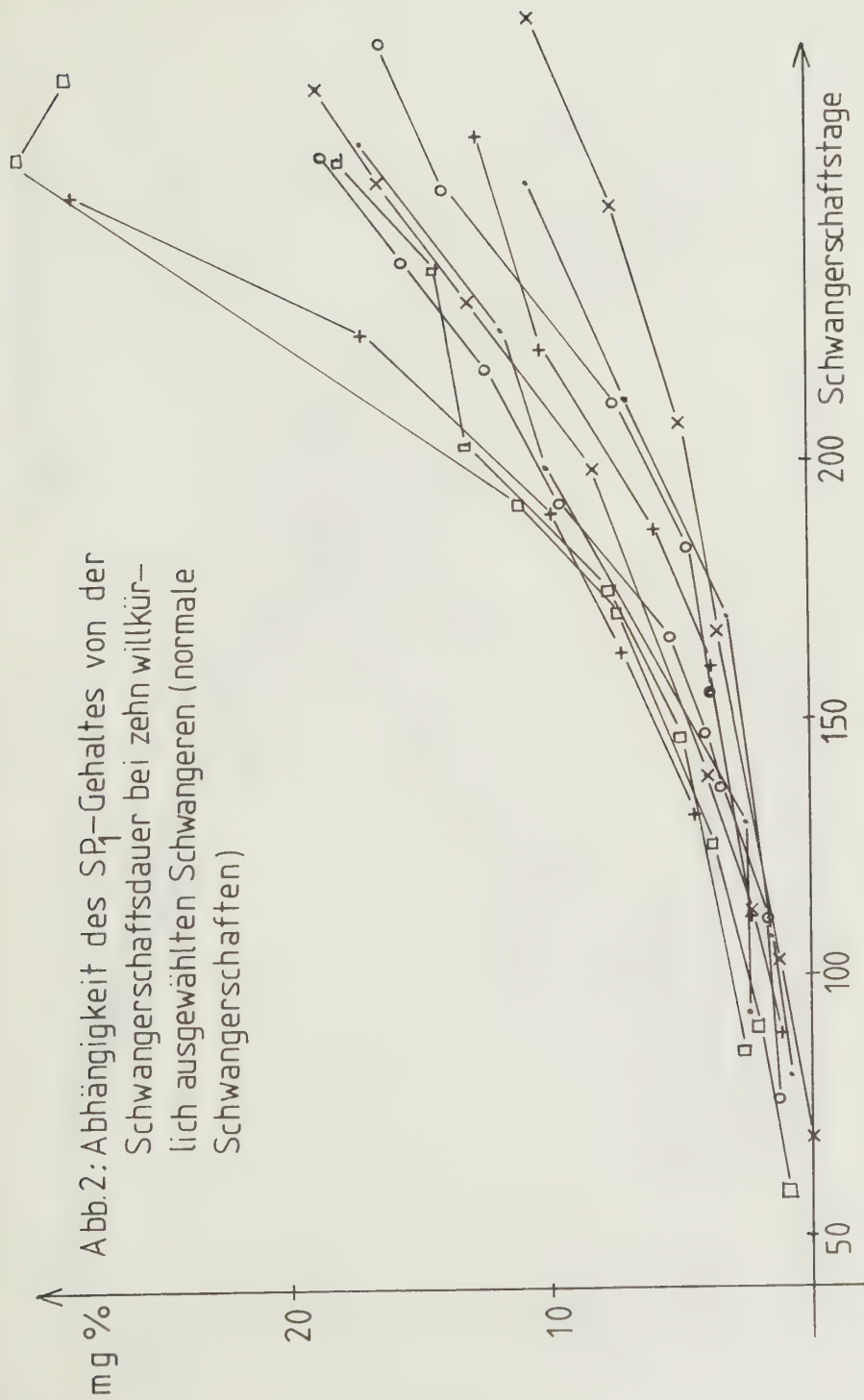
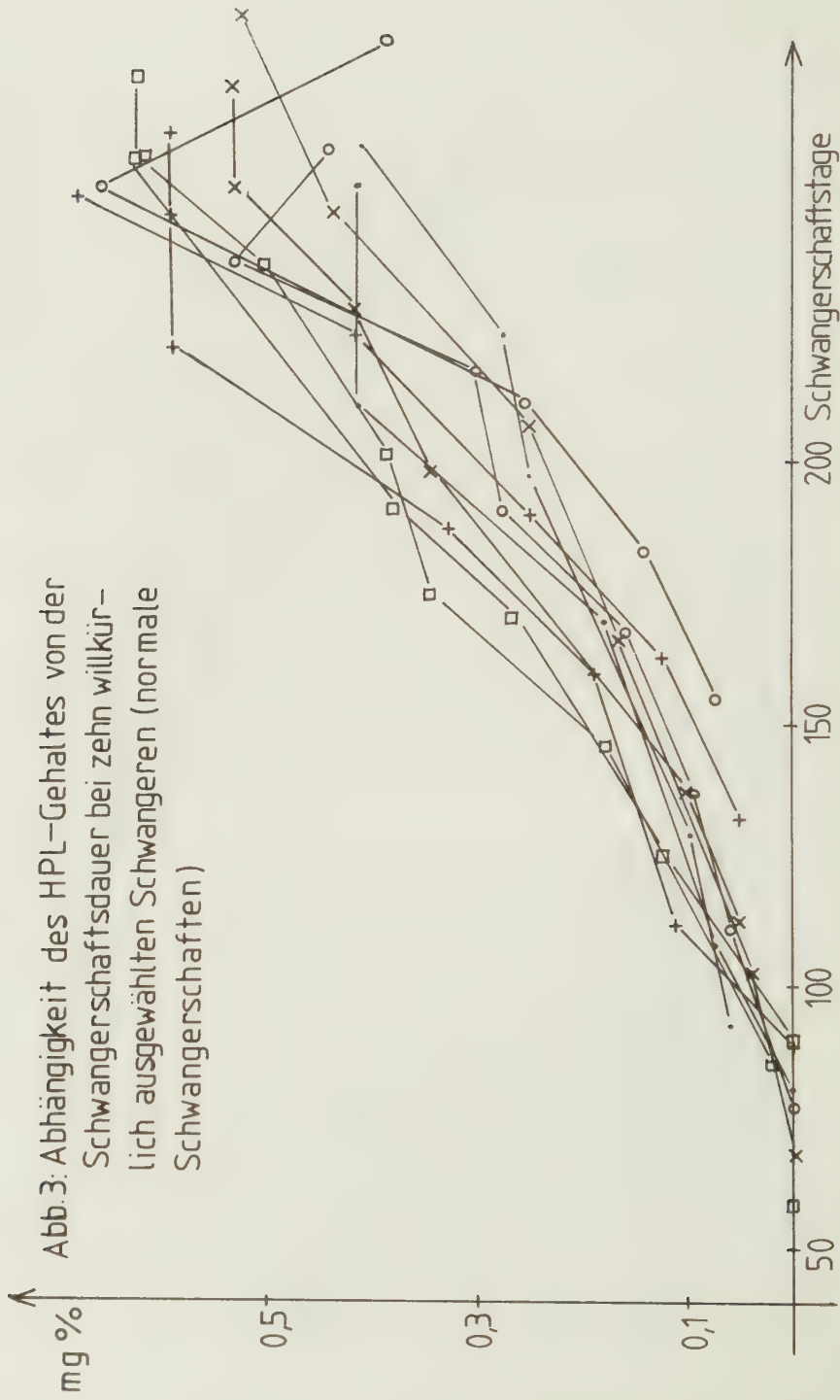


Abb. 3: Abhängigkeit des HPL-Gehaltes von der Schwangerschaftsdauer bei zehn willkürlich ausgewählten Schwangeren (normale Schwangerschaften)



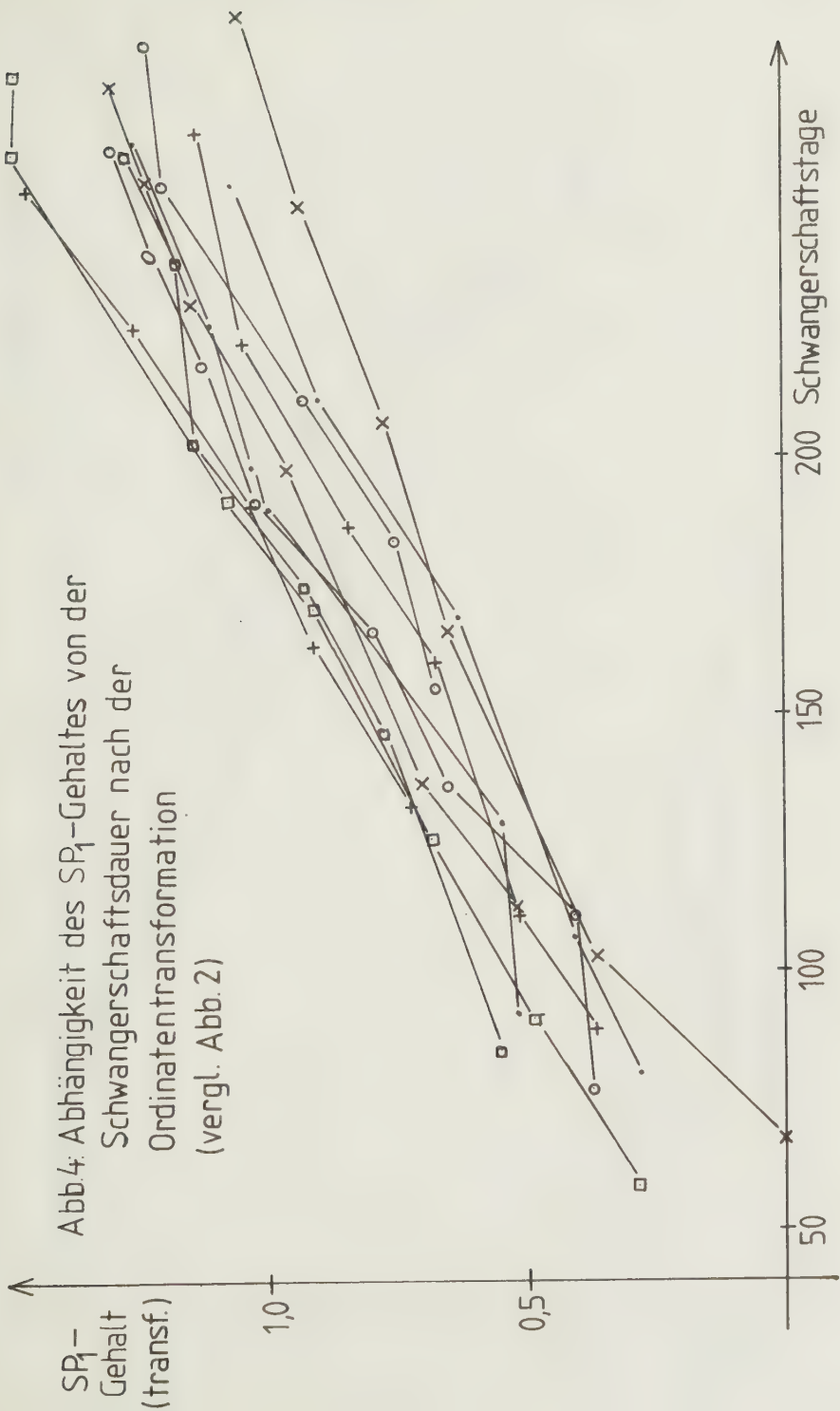


Abb.4: Abhängigkeit des SP_1 -Gehaltes von der Schwangerschaftsdauer nach der Ordinatentransformation (vergl. Abb. 2)

Abb 5: Abhängigkeit des HPL-Gehaltes von der
Schwangerschaftsdauer nach der
Ordinatentransformation
(vergl. Abb. 3)

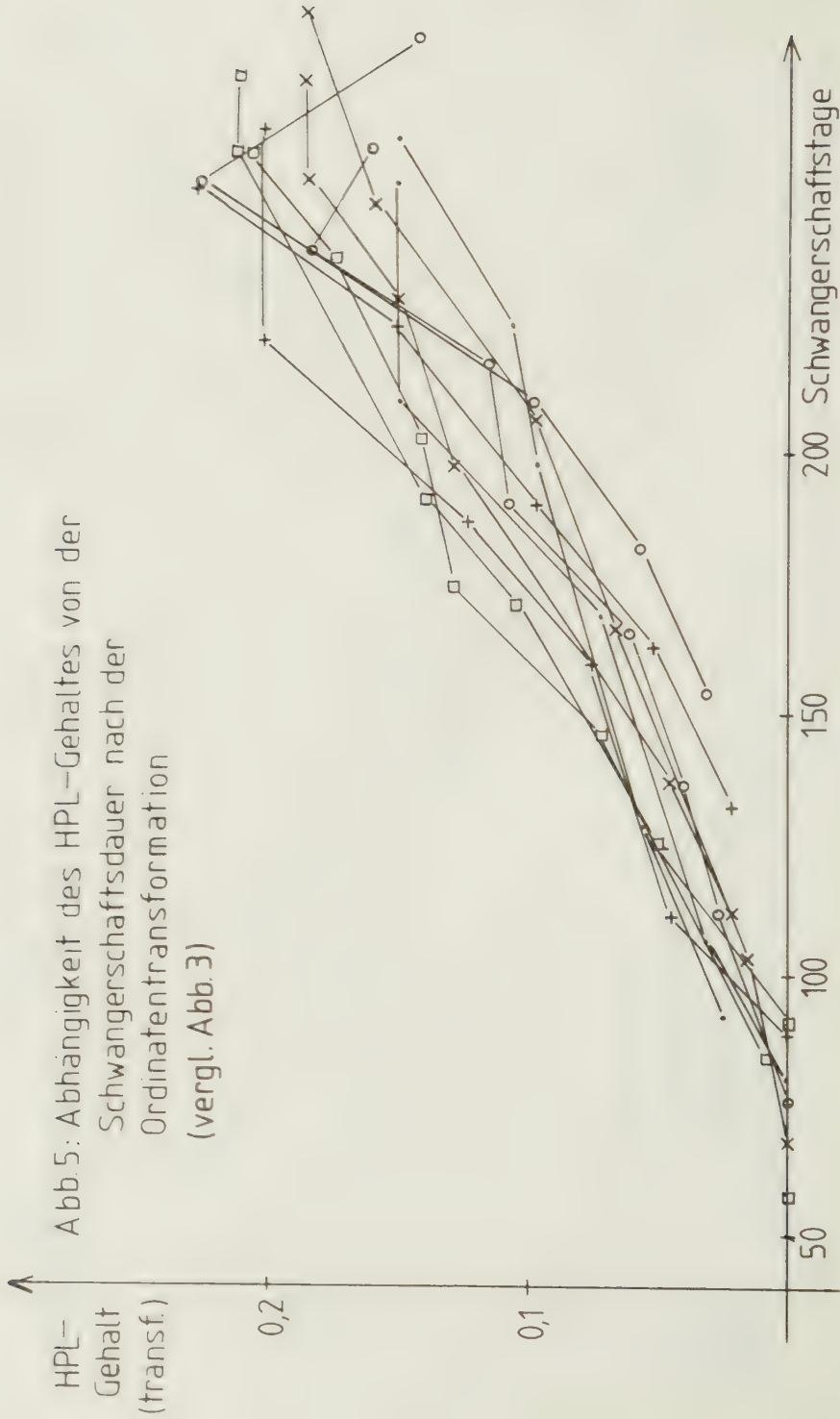
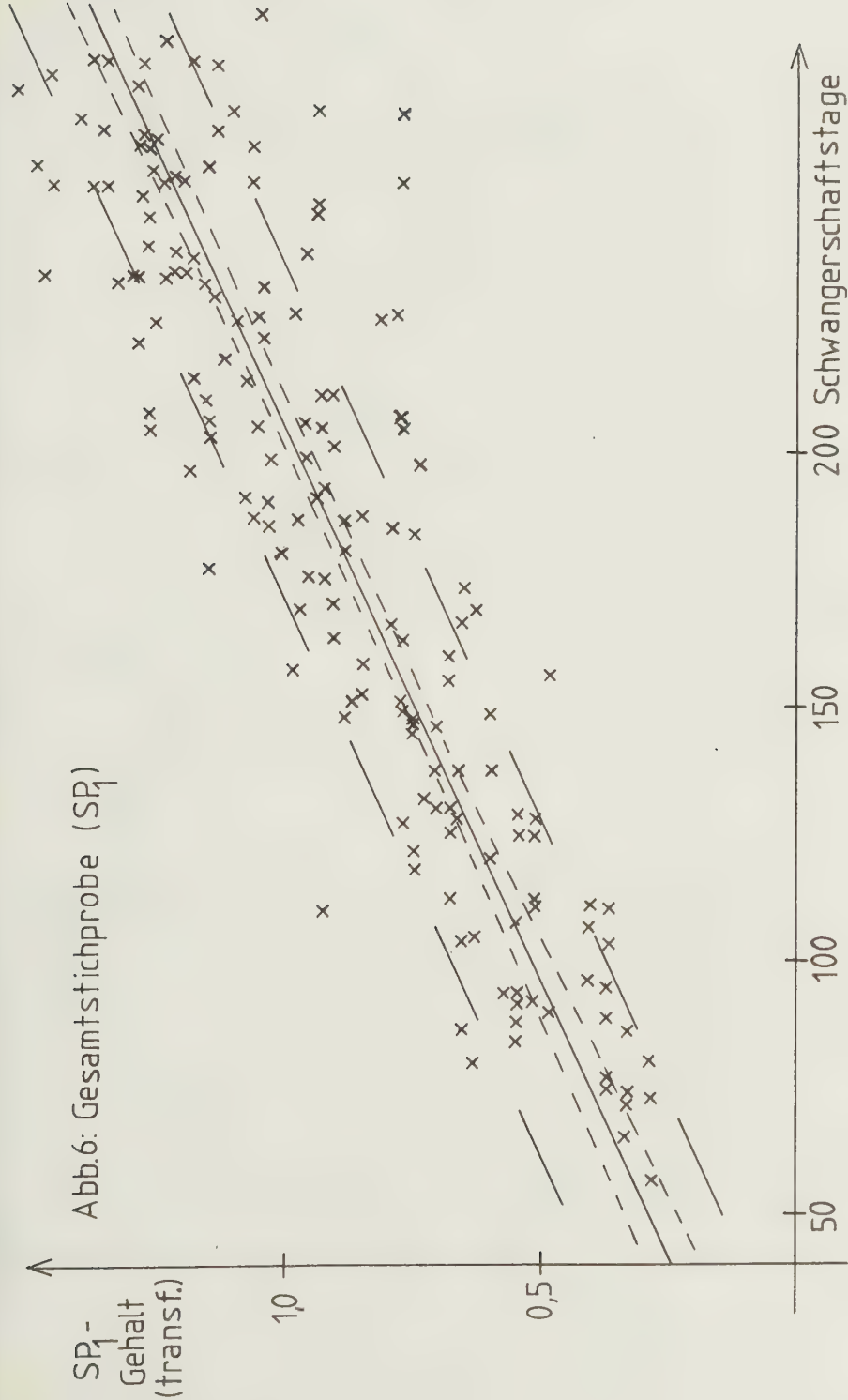


Abb.6: Gesamtstichprobe (SP_1)



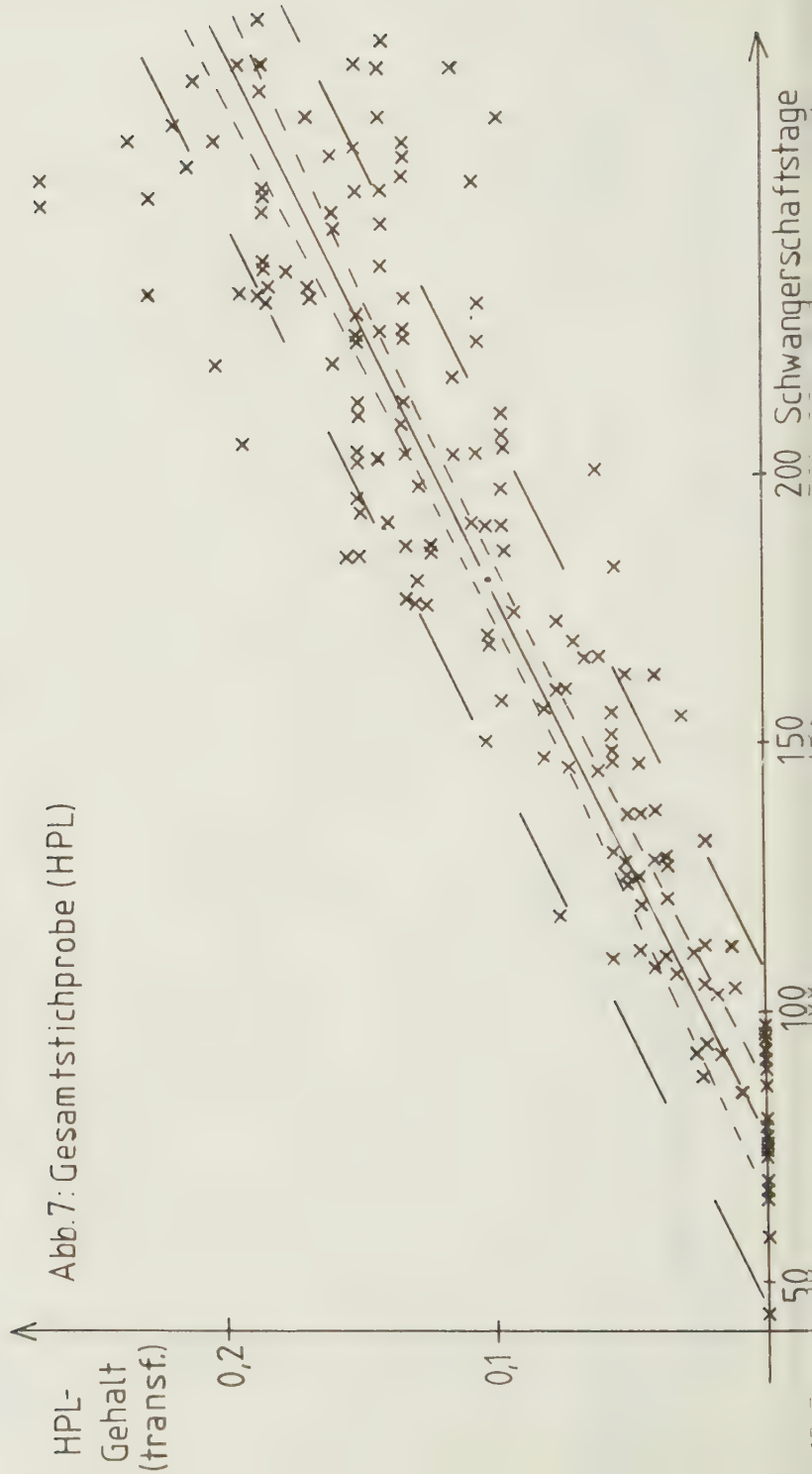


Abb. 7: Gesamtstichprobe (HPL)

x

Dabei ergeben sich für die eingezeichneten Regressionsgeraden die folgenden Gleichungen:

$$y'_{SP_1} = 0,00464 \cdot t + 0,05116,$$

$$y'_{HPL} = 0,00099 \cdot t - 0,07707.$$

Die gestrichelten Linien bezeichnen den Standardfehler der Schätzung (———), bzw. den 95%-Konfidenzbereich für den Mittelwert (— — —).

Man erkennt, daß sowohl für SP_1 als auch für HPL annähernd 95% der Meßpunkte zwischen den Parallelen für den Standardfehler der Schätzung liegen.

Als Korrelationskoeffizienten erhält man 0,89156 für SP_1 und 0,89736 für HPL und darf somit davon ausgehen, daß zwischen den durch Transformation der Rohwerte erhaltenen Werten y'_{SP_1} , bzw. y'_{HPL} und der Schwangerschaftsdauer t ein annähernd linearer Zusammenhang besteht.

5.3. Bildung von Subgruppen wegen der Abhängigkeit der Rohwerte und Nachweis der Verwendbarkeit aller Rohwerte für eine Stichprobe

Bei den Überlegungen des letzten Abschnittes ist zu beachten, daß die Rohwerte der Darstellungen nicht "unabhängig" sind, denn erstens liegen von jeder berücksichtigten Schwangeren verschiedene Anzahlen von Angaben vor (zwischen vier und acht) und zweitens wurden diese Angaben - aus weiter unten genannten Gründen - nicht zu festgelegten Terminen innerhalb des Schwangerschaftsverlaufs erhalten. Dieser Mangel in der Versuchsplanung, der aus dem Zwang sich ergab, vorhandene Gegebenheiten zu berücksichtigen (relative Unzuverlässigkeit der Patientinnen und je nach Schwangerschaftsverlauf unterschiedliche Ab-

stände der Bestellzeit in der Ambulanz sind hier maßgeblich beteiligt), erschwerte die statistische Auswertung erheblich, da eine Regressionsanalyse unabhängige Werte voraussetzt.

Um unabhängige Werte zu erhalten, wurden Subgruppen gebildet, indem von jeder der dreißig Patientinnen mit normalem Schwangerschaftsverlauf anhand von Zufallszahlen jeweils nur ein ausgewählter Wert berücksichtigt wurde. In den Abbildungen 8 bis 11, bzw. 12 bis 15 sind für diese vier Subgruppen die transformierten Werte für SP_1 , bzw. HPL dargestellt. Die für die einzelnen Regressionsgeraden sich ergebenden Korrelationskoeffizienten (siehe Tabelle 2 und 3) zeigen, daß zwischen der Schwangerschaftsdauer und den durch Transformation erhaltenen Werten ein annähernd linearer funktionaler Zusammenhang angenommen werden darf.

Man erkennt, daß der oben erwähnte Mangel sich nicht gravierend auswirkt, so daß man die Meßwerte aller dreißig Patientinnen gemeinsam auswerten kann (siehe wiederum Tabelle 2 und 3, ferner Abbildung 6 und 7).

Die statistischen Berechnungen dieses Abschnittes wurden in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation der Philipps-Universität Marburg unter Anleitung von Herrn Dr. G. Himmelmann durchgeführt.

Tabelle 2: Zusammenstellung aller Ergebnisse für SP₁

Gesamtstichprobe					
Mittelwerte	$\bar{t}$ $\bar{y}$	180,66 0,89001			
Grenzen für das 95%-Konfidenz- intervall des Mittelwertes		Für t = 44 d :	0,25532 ± 0,05296		
		Für t = 100 d :	0,51516 ± 0,03599		
		Für t = 150 d :	0,74716 ± 0,02460		
		Für t = $\bar{t}$:	0,89001 ± 0,02210		
		Für t = 200 d :	0,97916 ± 0,02313		
		Für t = 250 d :	1,21116 ± 0,02394		
		Für t = 277 d :	1,33644 ± 0,04049		
Regressionskoeffizient mit den Grenzen des 95%-Konfidenz- intervalls		0,00464 ± 0,000174			
Intercept		0,05116			
Standardfehler der Schätzung		0,14928			
Korrelations- koeffizient		0,89156			
Subgruppen					
		1	2	3	4
Mittelwerte	$\bar{t}$ $\bar{y}$	182,76 0,91226	153,71 0,78178	180,32 0,89307	179,37 0,88357
Regressions- koeffizient		0,00527	0,00443	0,00433	0,00468
Intercept		-0,05123	0,10054	0,11307	0,04475
Korrelations- koeffizient		0,90824	0,85435	0,89087	0,87415

Tabelle 3: Zusammenstellung aller Ergebnisse für HPL

Gesamtstichprobe	
Mittelwerte	$\bar{t}$ $\bar{y}$ 180,66 0,10214
Grenzen für das 95%-Konfidenz- intervall des Mittelwertes	Für t = 44 d : ---
	Für t = 100 d : 0,02193 ± 0,00748
	Für t = 150 d : 0,07143 ± 0,00511
	Für t = $\bar{t}$: 0,10214 ± 0,00459
	Für t = 200 d : 0,12093 ± 0,00481
	Für t = 250 d : 0,17043 ± 0,00685
Für t = 277 d : 0,19716 ± 0,00842	
Regressionskoeffizient mit den Grenzen des 95%-Konfidenz- intervalls	0,00099 ± 0,000036
Intercept	- 0,07707
Standardfehler der Schätzung	0,03105
Korrelations- koeffizient	0,89736
Subgruppen	
	1234
Mittelwerte	$\bar{t}$ $\bar{y}$ 182,76 0,10964153,71 0,07682180,32 0,09738179,37 0,09961
Regressions- koeffizient	0,001160,001100,001030,00088
Intercept	-0,10294-0,09241-0,08822-0,05892
Korrelations- koeffizient	0,875240,923110,924750,87935

Abb. 8: 1. Subgruppe (SP_1)

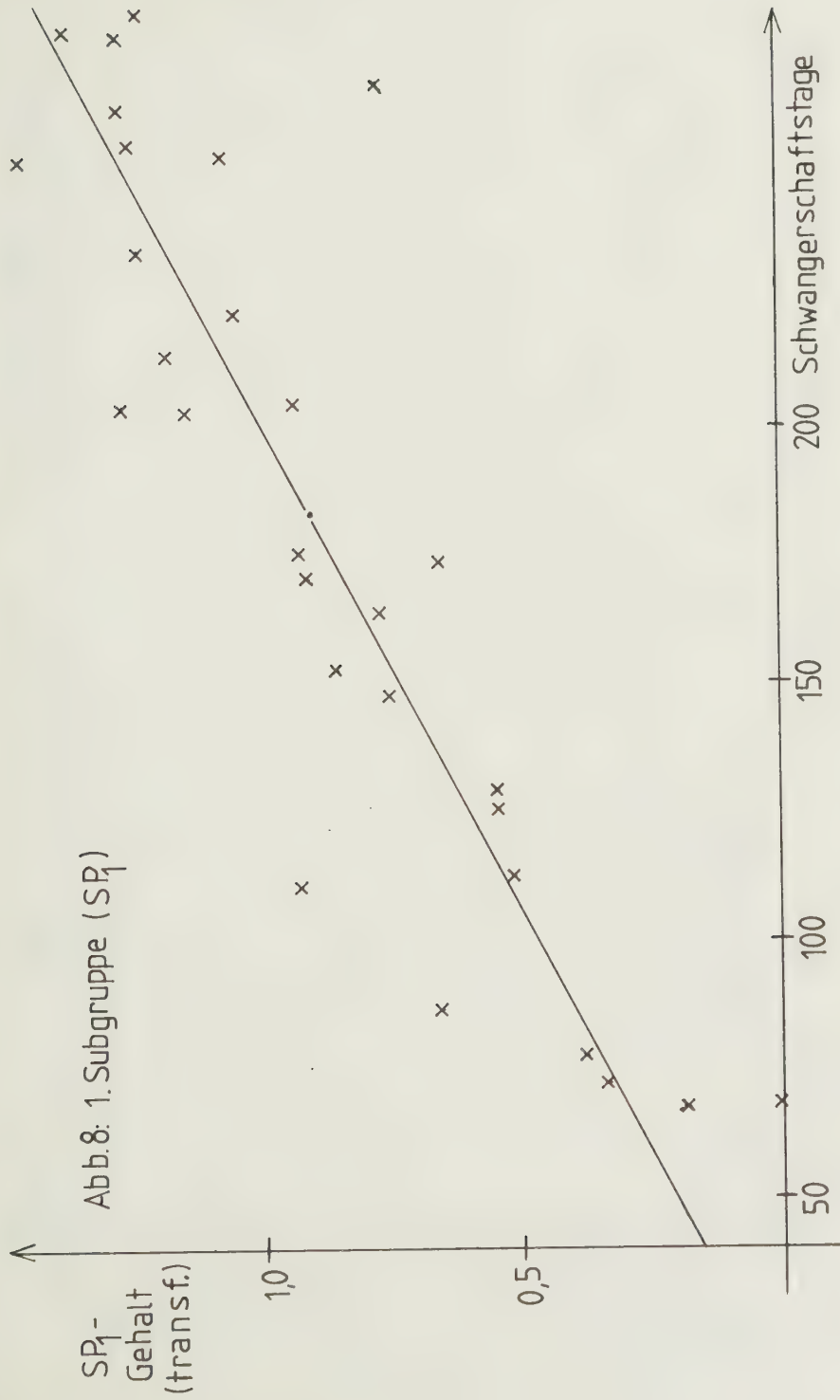




Abb.10: 3.Subgruppe (SP_1)



Abb. 11: 4. Subgruppe (SP_1)

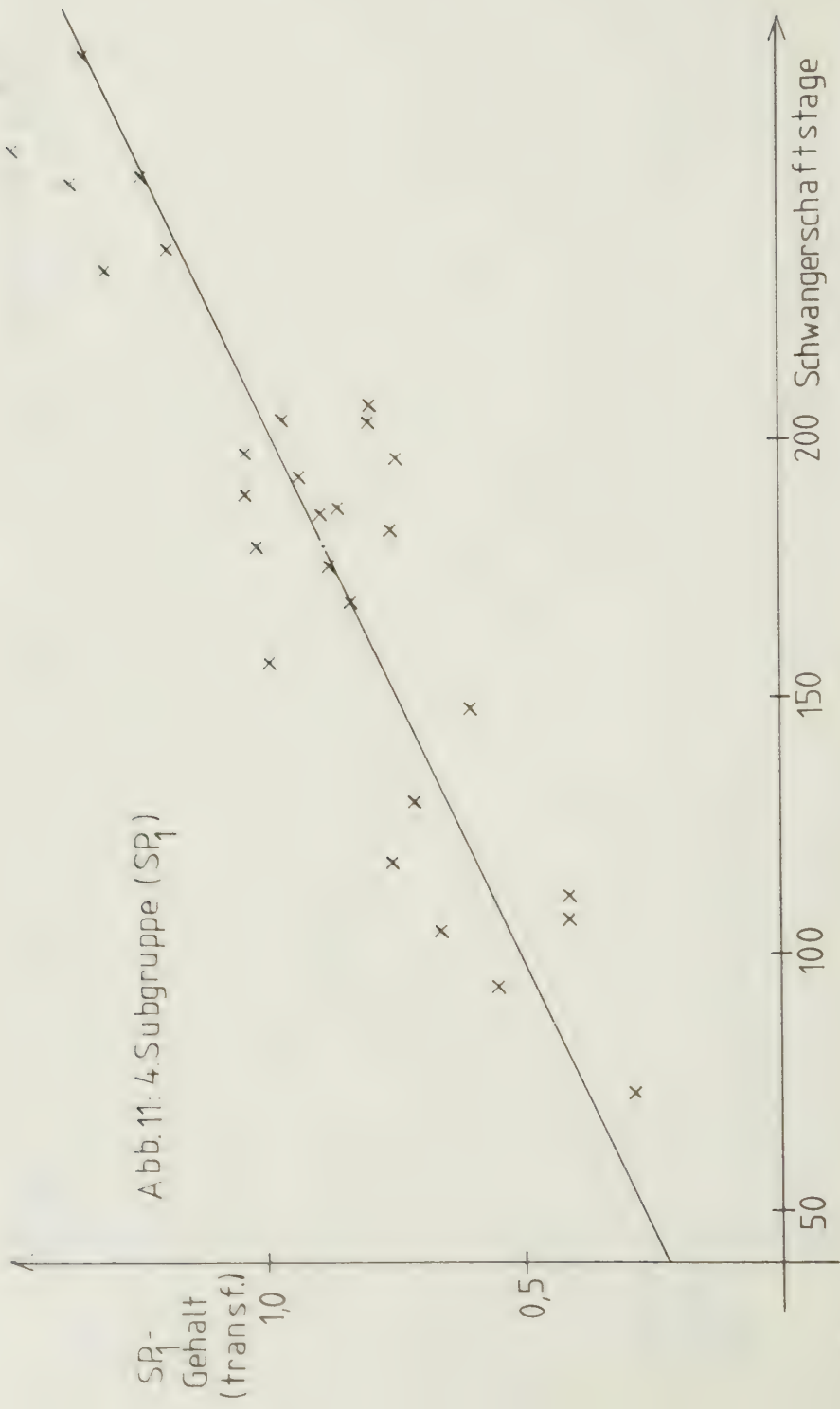


Abb.12: 1.Subgruppe (HPL)

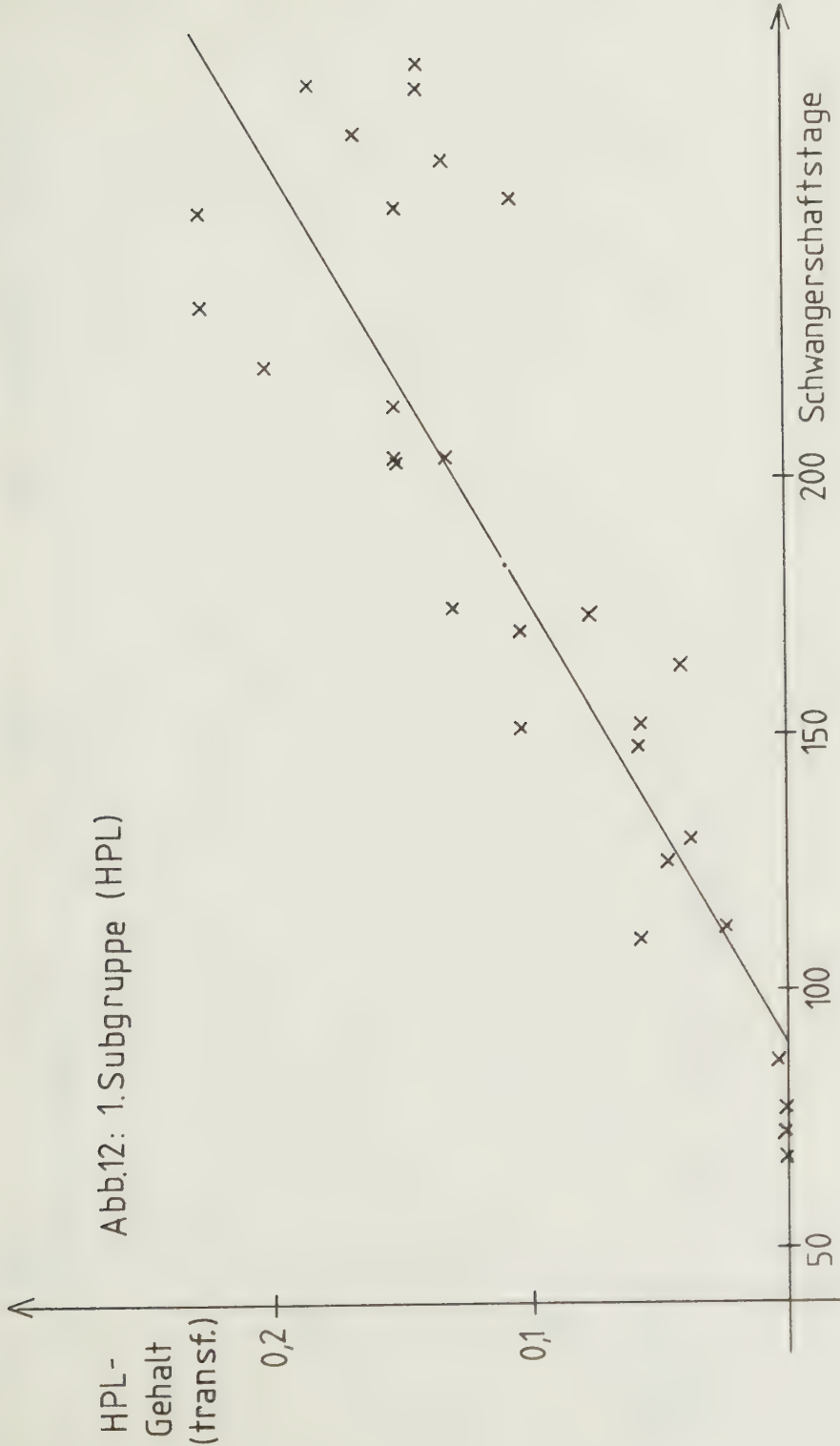


Abb 13 2. Subgruppe (HPL)

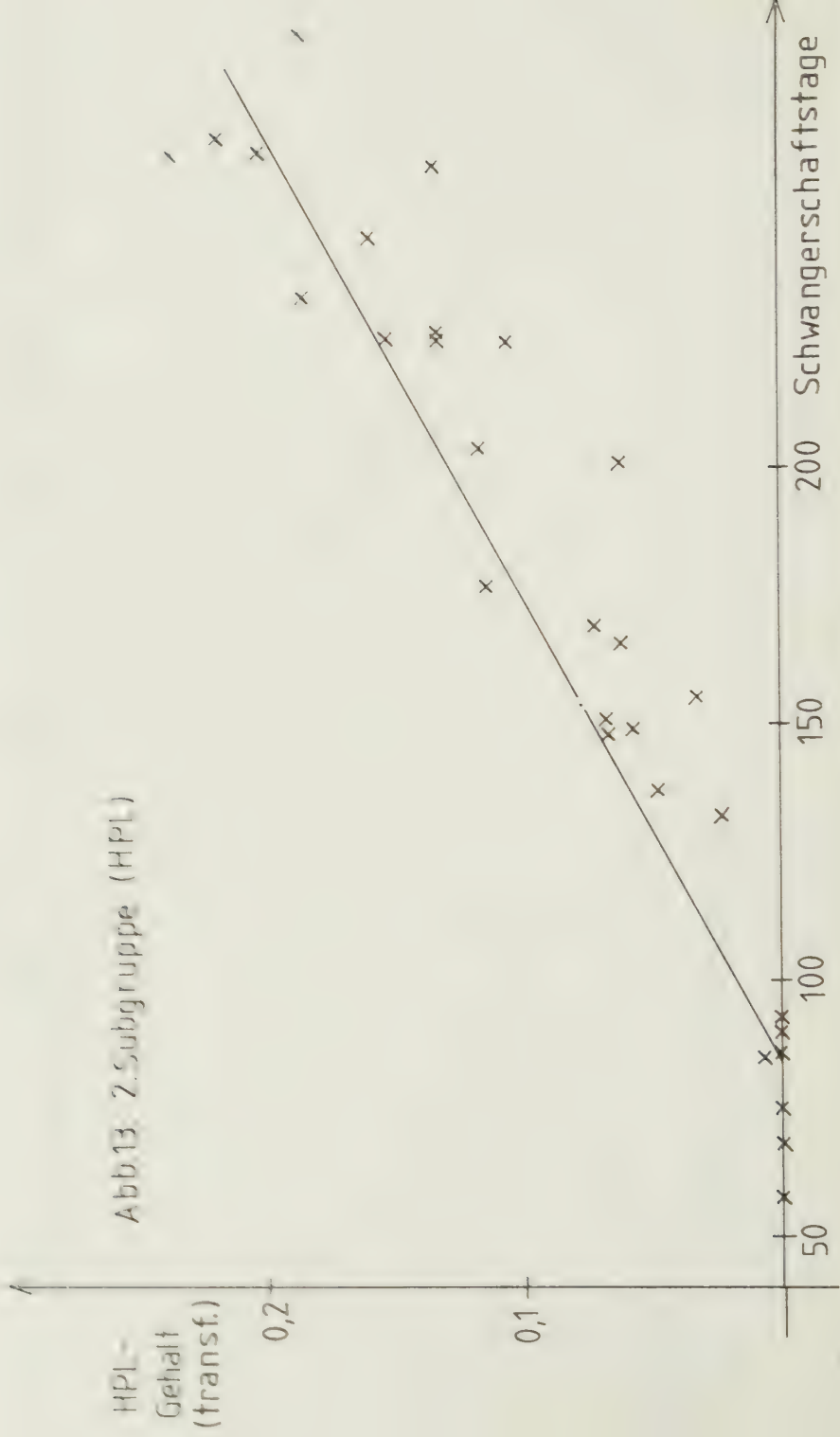


Abb.14: 3. Subgruppe (HPL)

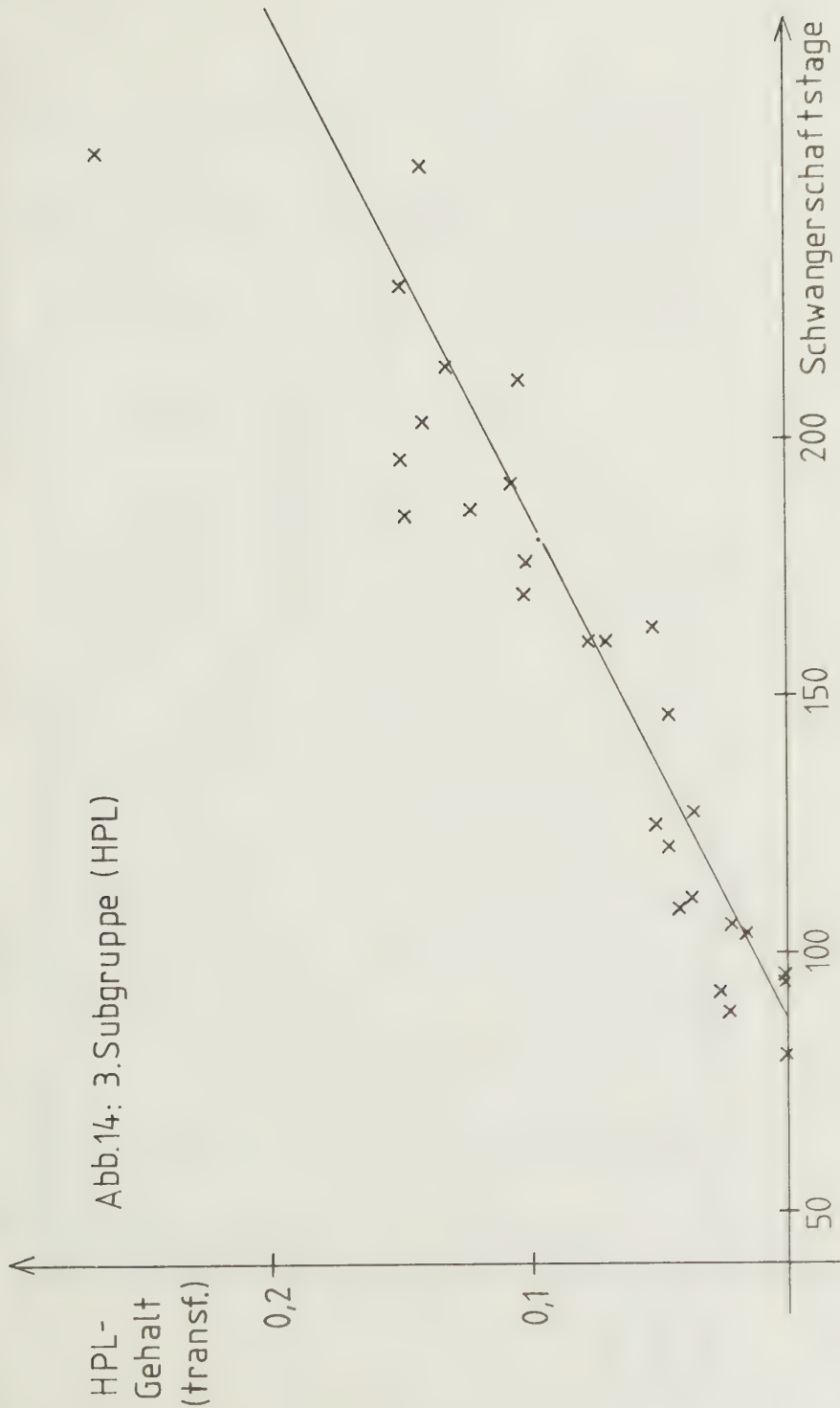


Abb. 15: 4. Subgruppe (HPL)



5.4. Untersuchung der pathologischen Werte mit Hilfe des Normbereichs für den Standardfehler der Schätzung

Bei den untersuchten Schwangerschaftsverläufen befanden sich außer den dreißig Graviditäten mit normalem Verlauf und einer Zwillingsschwangerschaft auch 23 Schwangerschaften, die einen pathologischen Verlauf nahmen:

- 8 Aborte,
- 7 Fälle mit Abortus imminens,
- 7 Fälle von Frühgeburtsbestrebungen,
- 3 leichte EPH-Gestosen,
- 3 schwere EPH-Gestosen.

Die Untersuchung der pathologischen Werte erfolgte anhand des aus den Rohwerten bei normalen Schwangerschaften ermittelten Normbereichs für den Standardfehler der Schätzung.

Aborte: Zur Überprüfung der SP_1 -Werte von Schwangerschaften, die mit Abort endeten, dient Abbildung 16. In vier Serumproben wurde SP_1 mit Hilfe der angewandten Labortechnik nicht nachgewiesen. Ein Wert liegt deutlich unterhalb, einer etwas oberhalb und zwei innerhalb des Normbereichs.

Die HPL-Konzentration lag in allen untersuchten Proben unter 0,1 mg/100 ml, so daß sie mit der angewandten Labormethode nicht bestimmt werden konnte.

Abortus imminens: Die sieben untersuchten Fälle von Abortus imminens (Abbildung 17), in denen die Schwangerschaft ausgetragen wurde, finden sich mit zwei Ausnahmen im Streubereich des Normalkollektivs.

Auf eine vergleichende Darstellung der HPL-Werte mußte auch hier aus oben genannten Gründen verzichtet werden.

Frühgeburtsbestrebungen: (Abbildung 18 und 19)

Frühgeburtsbestrebungen wurden bei sieben der untersuchten Schwangerschaften beobachtet. In einem Fall

liegen sämtliche Werte oberhalb des Normbereichs, was jedoch klinisch ohne Bedeutung war. Es wurde in der 38. Schwangerschaftswoche ein reifes Mädchen von 51 cm Länge und einem Gewicht von 3560 g mit Apgar 8 geboren.

Bei allen übrigen Patientinnen liegen die SP_1 -Werte - von zwei unbedeutenden Ausnahmen abgesehen - im Streubereich des Normalkollektivs.

Auch die HPL-Werte liegen hauptsächlich im Normbereich. Die wenigen herausfallenden Werte waren auch hier klinisch ohne Relevanz.

Leichte EPH-Gestosen: (Abbildung 20 und 21)

Zwei Schwangerschaften, in deren Verlauf eine leichte EPH-Gestose auftrat, zeigen SP_1 - und HPL-Werte oberhalb oder zumindest vorwiegend innerhalb des oberen Normbereichs.

In einem der beiden Fälle (•) wurde in der 41. Schwangerschaftswoche ein 56 cm langes und 3830 g schweres Kind mit Apgar 10 geboren. Das Fruchtwasser war mekoniumhaltig und die Plazenta wies ausgedehnte Infarkte auf.

Im anderen Fall (x) brachte die Patientin in der 39. Schwangerschaftswoche ein 54 cm langes und 3670 g schweres Kind mit Apgar 5 zur Welt.

Bei der dritten Patientin (o) mit leichter EPH-Gestose liegen alle Werte innerhalb des Streubereichs bis auf den HPL-Wert, der zum Zeitpunkt der Diagnosestellung unter dem Normbereich liegt. Es wurde am Termin ein 3070 g schweres und 50 cm langes Kind mit Apgar 8 geboren. Wegen drohender intrauteriner Hypoxie war eine sectio caesarea erforderlich.

Schwere EPH-Gestosen: In den Abbildungen 22 und 23 werden die SP_1 - und HPL-Konzentrationen von drei Fällen mit schwerer EPH-Gestose veranschaulicht.

Bei der Patientin (x) befinden sich sowohl die SP_1 -

als auch die HPL-Werte unterhalb des Streubereichs des Normalkollektivs oder an seiner unteren Grenze. Bei dieser Patientin (x) trat ab der 22. Schwangerschaftswoche eine zunehmende EPH-Gestose auf mit generalisierten Oedemen und Blutdruckwerten von 170/110 mm Hg. Die Geburt mußte in der 36. Schwangerschaftswoche eingeleitet werden. Das Fruchtwasser war grün und die Östrogenausscheidungswerte lagen im unteren Normbereich. Das Kind war reif und bei einer Länge von 48 cm 2580 g schwer. Der Apgarwert bei der Geburt war 4.

Ebenfalls unterhalb des Normbereichs liegen SP_1 - und HPL-Wert einer Einzelbestimmung bei einer Patientin (◇), die in der 38. Schwangerschaftswoche von einem small for date baby von 44 cm Länge und einem Gewicht von 1940 g mit Apgar 3 entbunden wurde. Wegen kindlicher Gefährdung in der Eröffnungsperiode war eine sectio caesarea erforderlich. Bei der Patientin bestand eine Hypertonie mit Werten von 160/120 mm Hg. Es kam sechs Wochen vor der Entbindung zu ausgeprägten Oedemen der Beine und Hände und im Urin zu Eiweißausscheidungen von 300 mg %.

Im dritten Fall einer schweren EPH-Gestose (e) handelt es sich um einen intrauterinen Fruchttod. Bei der Mutter wurden Blutdruckwerte bis zu 150/115 mm Hg gemessen; die Eiweißausscheidung im Urin lag bei 100 mg %. Das 2800 g schwere und 49 cm lange Kind wurde am dritten Tag nach dem errechneten Geburtstermin mit Mazerationszeichen dritten Grades ausgestoßen. Die 365 g schwere Plazenta zeigte zahlreiche, maximal kirschgroße, rote und weiße Infarkte, histologisch zudem disseminierte, multiple, kleinste fibrinoide Infarkte.

In diesem Fall liegt der SP_1 -Wert einer Einzelbestimmung unterhalb der Streuung des Normalkollektivs,

der HPL-Wert war mit der angewandten Methode nicht mehr zu bestimmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sowohl die SP-, als auch die HPL-Werte in den hier untersuchten Fällen alle im unteren Bereich oder unterhalb des Normbereichs liegen.

Zwillingsschwangerschaft: (Abbildung 24 und 25)

Bei einer Zwillingsschwangerschaft, die untersucht werden konnte, wurden für SP₁ und HPL Konzentrationen mit Werten im oberen Normbereich und darüber gefunden.

Abb.16: Aborte (SP_1)

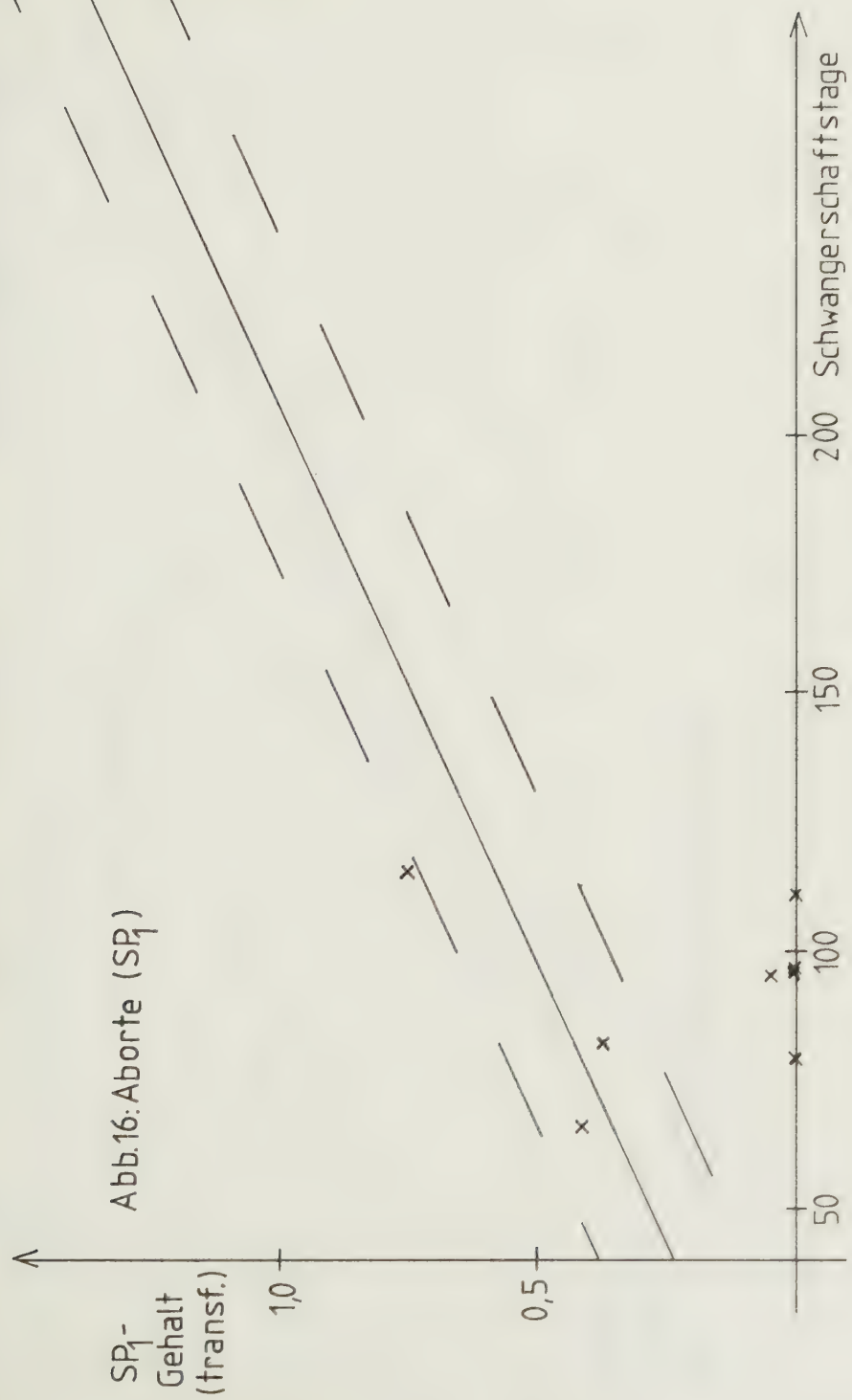
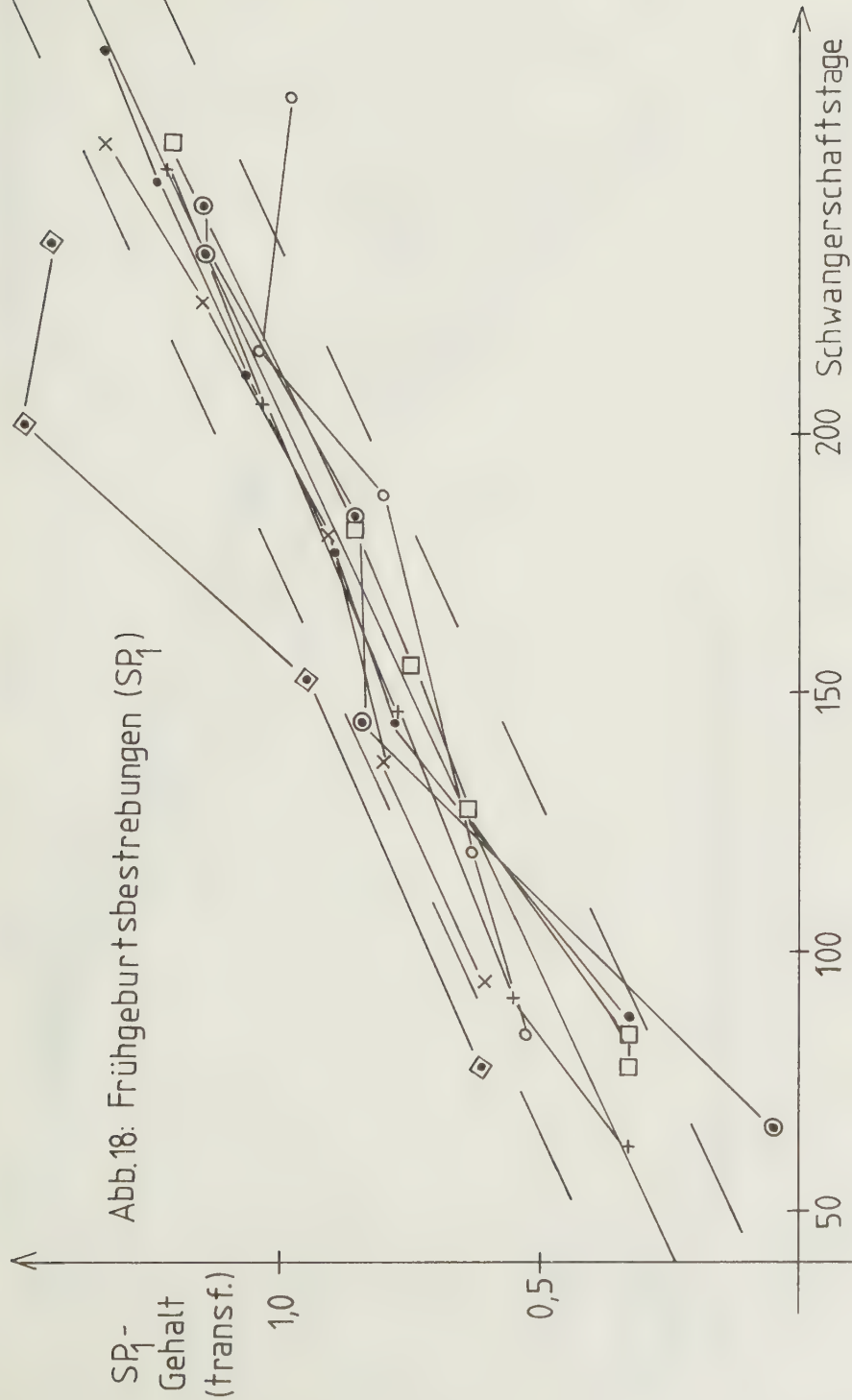




Abb. 17: Abortus imminens (SP_1)

Abb. 18: Frühgeburtstrebungen (SP_1)



HPL-
Gehalt
(trans)

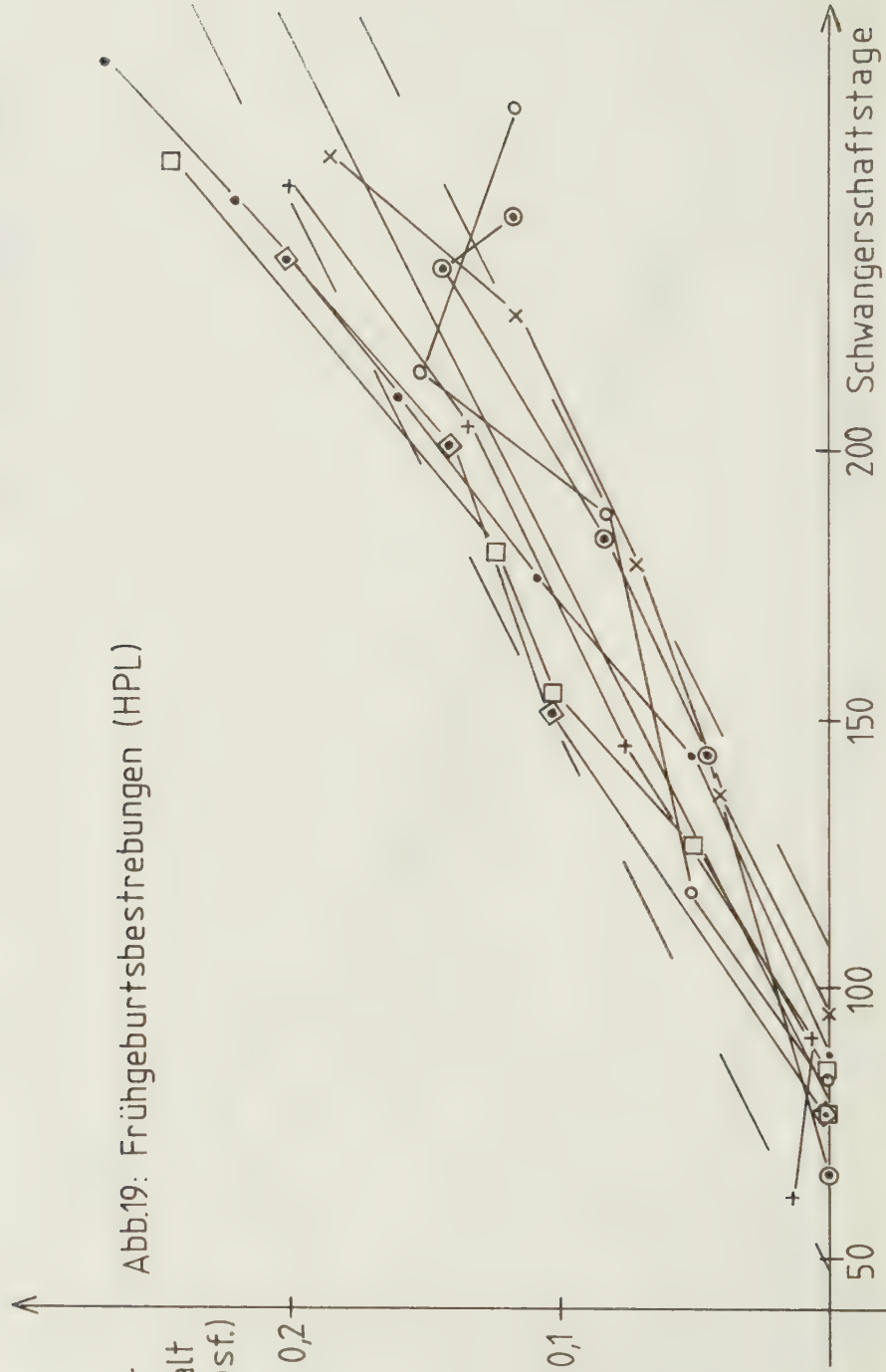
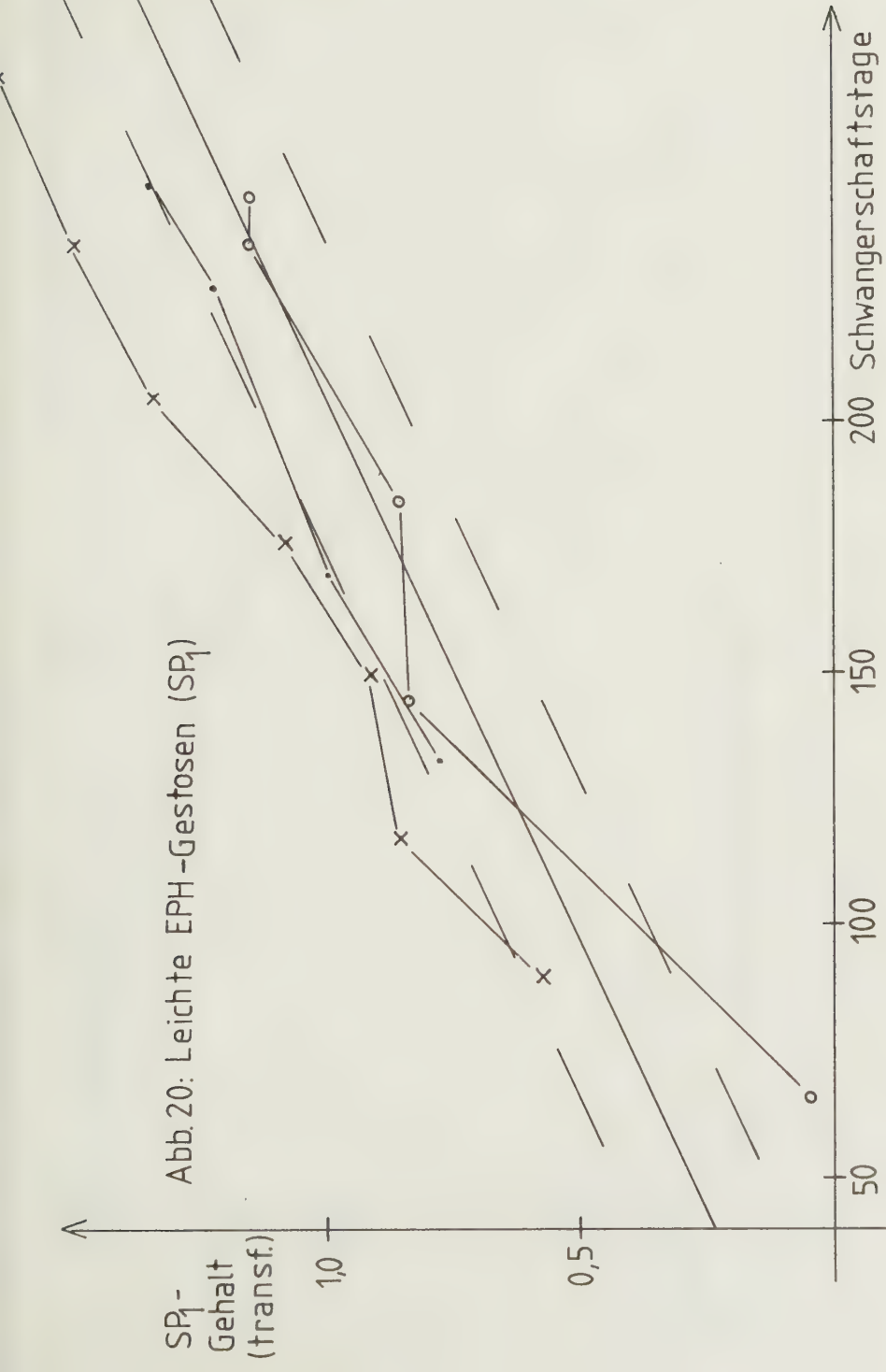


Abb. 20: Leichte EPH - Gestosen (SP_1)



↑

Abb. 21: Leichte EPH-Gestosen (HPL)

HPL-
Gehalt
(transf.)

0,2

0,1

50

100

150

200

→ Schwangerschaftstage



Abb. 22: Schwere EPH-Gestosen (SP₁)

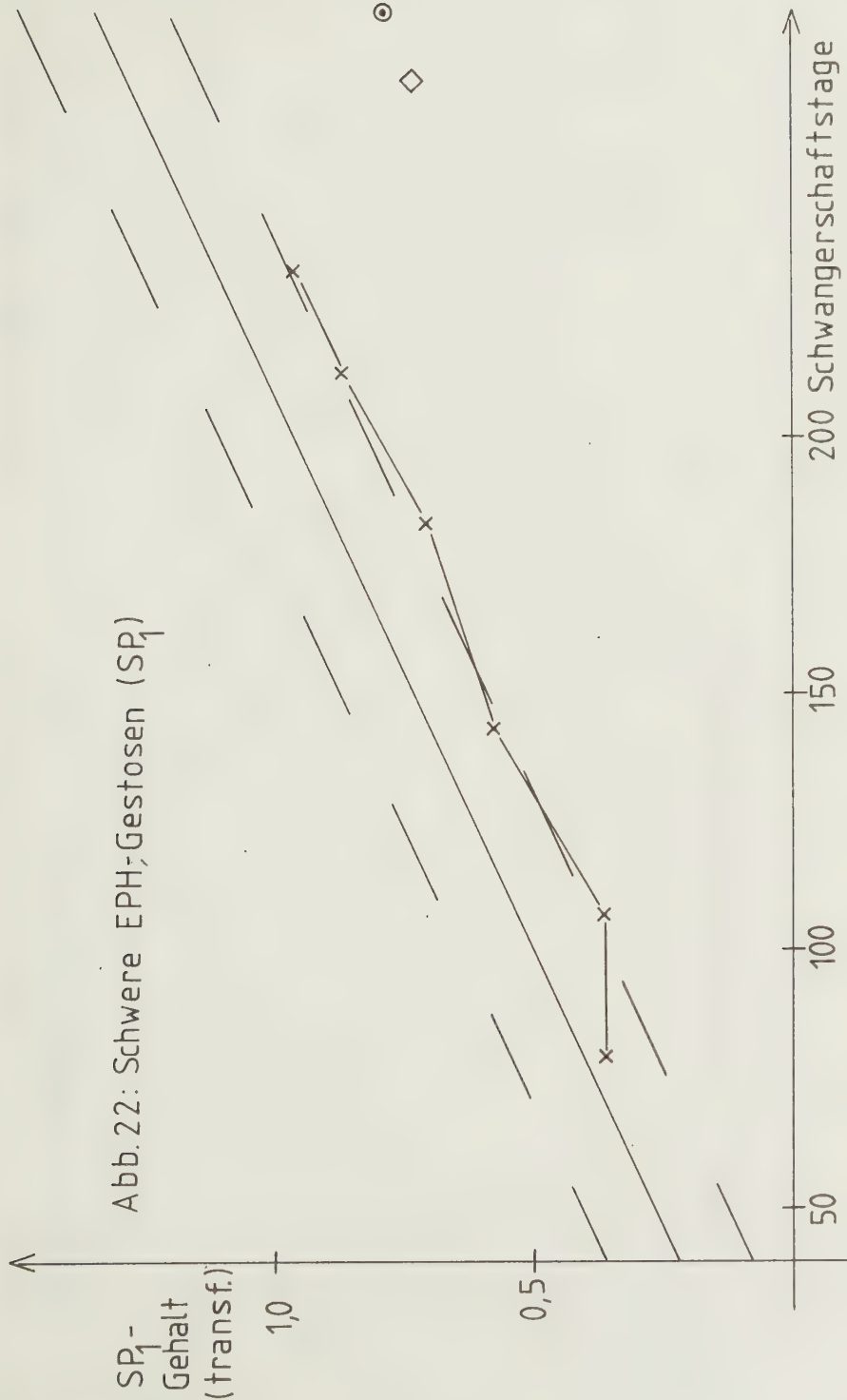


Abb. 23: Schwere EPH-Gestosen (HPL)

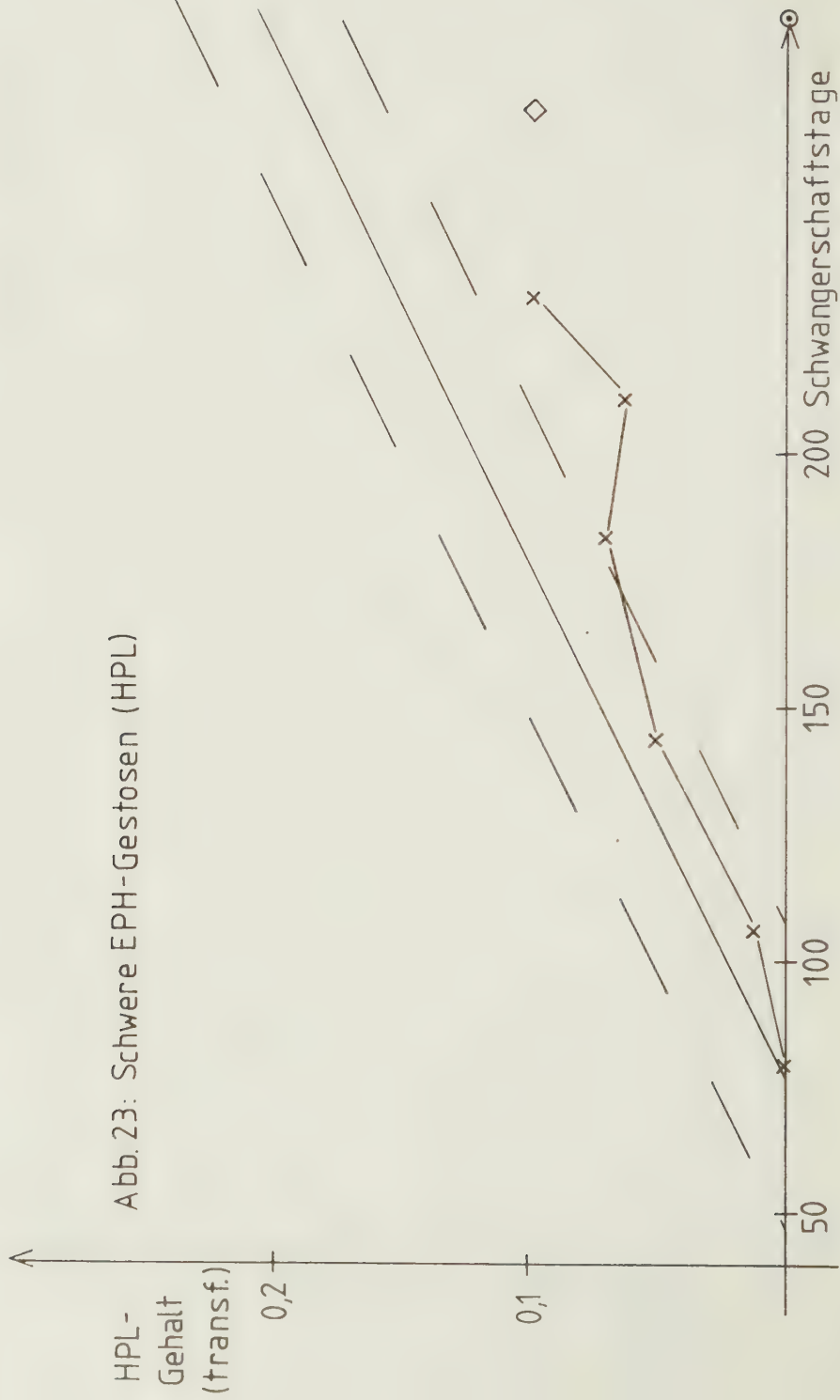


Abb. 24: Zwillingsschwangerschaft (SP_1)

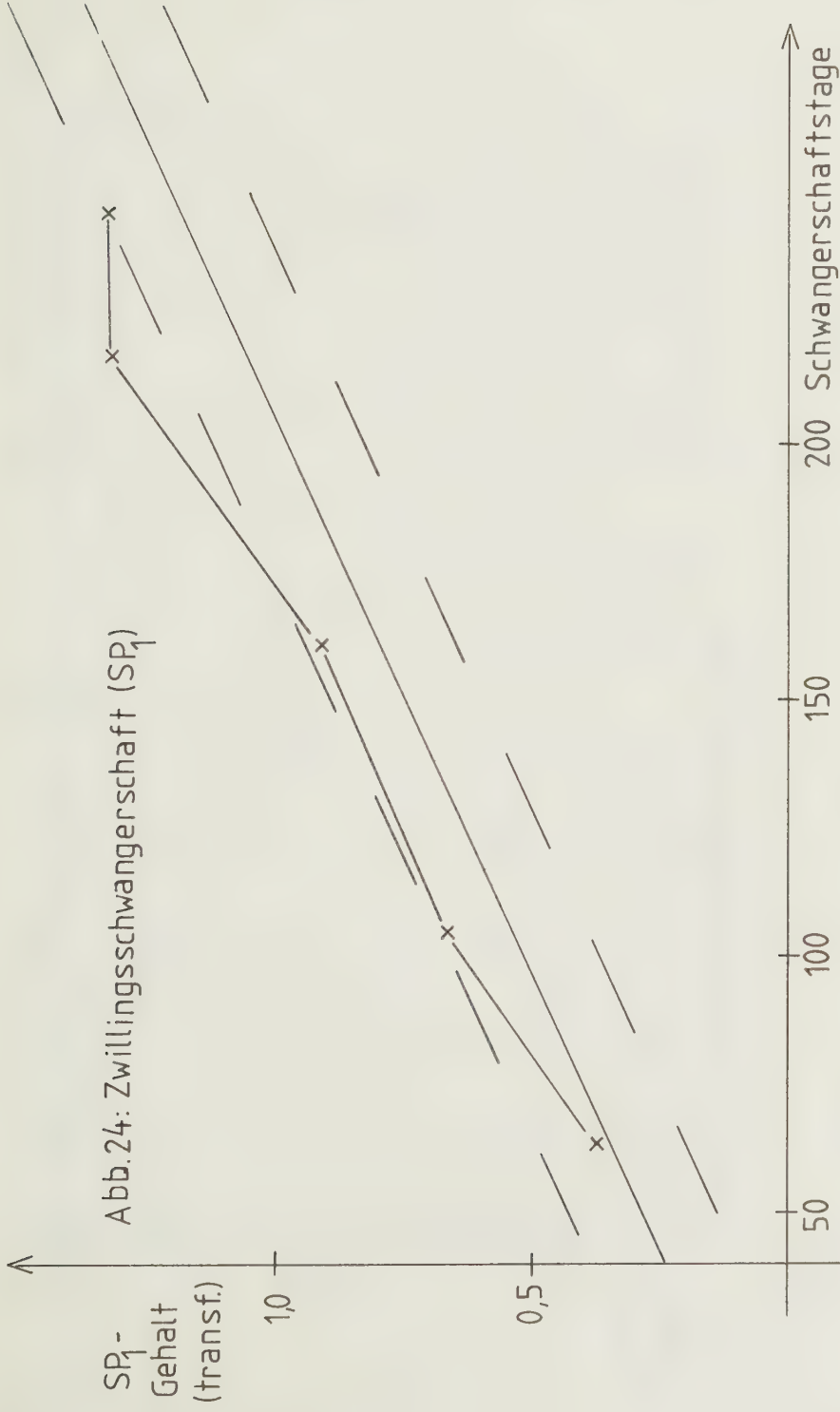
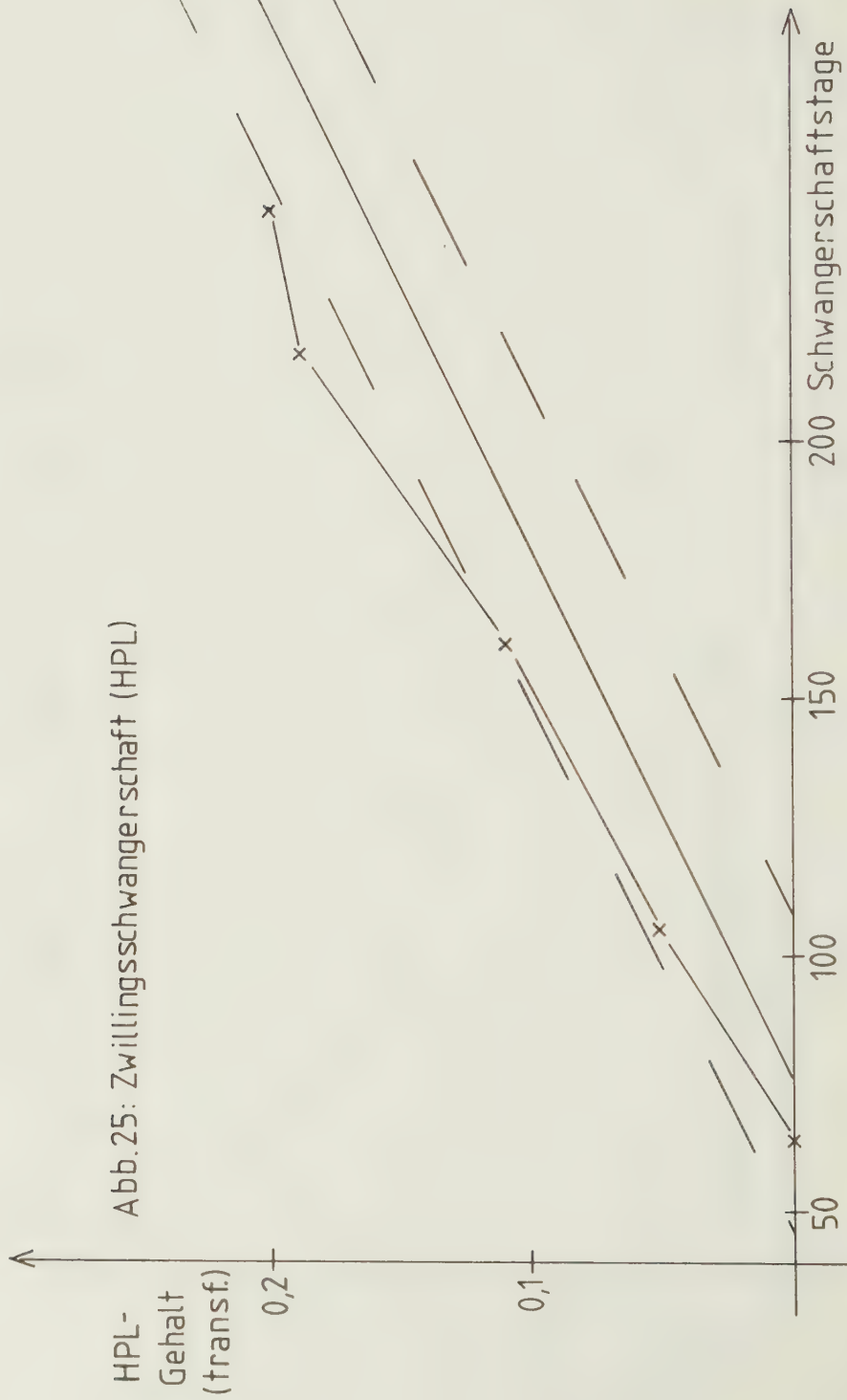


Abb. 25: Zwillingsschwangerschaft (HPL)



6. Diskussion

In 30 Schwangerschaften mit normalem und 23 mit pathologischem Verlauf wurden jeweils zu gleichen Zeitpunkten die SP_1 - und die HPL-Konzentration im Serum bestimmt. Es zeigte sich, daß sich beide Proteine im Verlauf der normalen Schwangerschaft gleichsinnig verhalten, und zwar steigt die Konzentration beider Proteine im Verlauf der Schwangerschaft an.

Bei acht Fällen von Abort (12. bis 21. Schwangerschaftswoche) und sieben Fällen von Abortus imminens (9. bis 22. Schwangerschaftswoche) ließ sich HPL mit der angewandten Methode nicht nachweisen.

In den vier Fällen von Abort, in denen SP_1 nachgewiesen wurde, fanden die Untersuchungen zehn bis vierzig Tage vor dem Abort statt. Die Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Abort ist hierbei also so groß, daß vermutlich diese Schwangerschaften zum Zeitpunkt der SP_1 -Bestimmung noch intakt waren.

In den vier weiteren Fällen, in denen SP_1 mit der angewandten Labormethode nicht nachgewiesen werden konnte, trat der Abort spätestens drei Tage nach der Blutentnahme ein. Es ist daher denkbar, daß ein unter der Nachweisgrenze liegender SP_1 -Spiegel einen bevorstehenden Abort anzeigt.

Beim Abortus imminens liegen zwei SP_1 -Werte außerhalb des Normbereichs, was klinisch jedoch ohne Relevanz war. Fünf weitere SP_1 -Werte liegen im Normbereich. Die SP_1 -Spiegel sind beim Abortus imminens somit so unterschiedlich, daß auf Grund der hier untersuchten Schwangerschaften kein Hinweis auf einen diagnostischen Wert von SP_1 beim Abortus imminens erhalten wird.

Dies gilt auch für sieben Graviditäten mit Frühgeburtsbestrebungen. SP_1 - und HPL-Werte liegen hier im Norm-

bereich.

Kaum anders verhält es sich bei vier Graviditäten, in deren Verlauf eine leichte EPH-Gestose auftrat. SP_1 - und HPL-Gehalt liegen wieder im Normbereich oder darüber. Dies steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Hähn (12). Auch er fand die HPL-Konzentrationen bei Frauen mit leichter EPH-Gestose in Übereinstimmung mit der Normalkurve.

Ein ganz anderes Bild ergibt sich für drei Graviditäten mit schwerer EPH-Gestose. Hier liegen SP_1 - und HPL-Werte eindeutig im unteren Normbereich und darunter, wie dies bezüglich HPL auch von verschiedenen Autoren gefunden wurde (3, 12, 19, 21, 30, 31).

Es ist also denkbar, daß SP_1 bei der Beurteilung einer EPH-Gestose in Zukunft einen zusätzlichen Parameter darstellen kann.

SP_1 und HPL verhalten sich also auch bei den hier untersuchten pathologischen Schwangerschaftsverläufen etwa gleichsinnig.

Im Falle einer Patientin (o) mit schwerer EPH-Gestose (Abbildung 22 und 23) und intrauterinem Fruchttod, die am dritten Tag nach dem errechneten Geburtstermin ein Kind mit Mazerationszeichen dritten Grades zur Welt brachte, lag die SP_1 -Konzentration zwei Tage nach dem errechneten Geburtstermin mit 5,3 mg/100 ml unterhalb des Streubereichs, während HPL mit weniger als 0,1 mg/100 ml mit der angewandten Methode nicht mehr nachweisbar war. Die Ursache der trägeren Reaktion von SP_1 ist in seiner gegenüber HPL längeren Halbwertszeit von 30 bis 40 Stunden (bei HPL 20 min) zu suchen.

Bei einer Zwillingschwangerschaft wurden SP_1 - und HPL-Werte im oberen Normbereich und darüber gefunden, wie dies von HPL in der Literatur (3, 30) bereits beschrieben wurde.

Eine größere Anzahl kurzfristiger Verlaufsuntersu-

chungen, auch im Vergleich zu weiteren Überwachungsparametern, insbesondere bei pathologischen Schwangerschaftsverläufen, sowie bei Diabetes und Rhesusinkompatibilität sind notwendig, um den diagnostischen Wert von SP_1 -Bestimmungen endgültig beurteilen zu können.

Bei weiteren Untersuchungen dieser Art soll eine differenziertere Beschreibung des Normbereichs zur statistischen Auswertung herangezogen werden, der in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Statistik der Universität Marburg erarbeitet wird.

7. Zusammenfassung

Bei 30 normalen und 23 pathologischen Schwangerschaftsverläufen wurden in etwa vierwöchentlichen Abständen SP_1 - und HPL-Konzentration mit Hilfe der einfachen radialen Immundiffusion nach Mancini auf Partigen^R-Platten der Behringwerke bestimmt.

Bei SP_1 handelt es sich um ein in der Plazenta synthetisiertes B_1 -Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 90 000 und einer Halbwertszeit von 30 bis 40 Stunden. Der Nachweis konnte nur in Seren von Schwangeren erbracht werden, wo das Protein Konzentrationen zwischen 5 und 25mg/100ml erreicht. Seine Konzentration steigt im Verlauf der Schwangerschaft an. Es ist ab der sechsten Schwangerschaftswoche nachweisbar.

Auf Grund der dreißig Schwangerschaften mit normalem Verlauf wurde eine Normkurve mit Normbereich (Standardfehler der Schätzung) errechnet, an Hand deren die Werte aus pathologischen Schwangerschaften überprüft wurden.

Im Falle von Abortus imminens verhielten sich die SP_1 -Werte unauffällig; dies gilt auch für die SP_1 - und HPL-Werte bei Frühgeburtsbestrebungen und leichten EPH-Gestosen. Demgegenüber konnte HPL bei Abort und Abortus imminens mit der angewandten Methode nicht nachgewiesen werden.

Während der SP_1 -Spiegel beim Abort in allen Fällen, in denen die Blutentnahme mehr als zehn Tage vor dem Abort durchgeführt wurde, unauffällig war, konnte SP_1 in den Fällen, in denen die Zeitspanne zwischen Blutentnahme und Abort nicht länger als drei Tage war, nicht mehr nachgewiesen werden. Ein unter der Nachweisgrenze liegender SP_1 -Spiegel könnte somit Ausdruck eines bevorstehenden Abortes sein.

Bei schweren EPH-Gestosen liegen SP_1 - und HPL-Werte im unteren Normbereich und darunter, wobei HPL auf Grund seiner kürzeren Halbwertszeit von 20 Minuten gegenüber SP_1 mit 30 bis 40 Stunden schneller reagiert.

Eine Zwillingschwangerschaft weist für beide Proteine hohe Werte auf.

SP_1 - und HPL-Werte verhalten sich also bei normalen und pathologischen Schwangerschaftsverläufen etwa gleichsinnig.

Die Untersuchungen zeigen, daß SP_1 in Zukunft möglicherweise einen zusätzlichen Parameter für die Beurteilung eines Abortes und einer EPH-Gestose darstellen kann.

8. Anhang: Gleichungen und Zwischenergebnisse, die nach Durchführung der Ordinatentransformation für die statistische Auswertung herangezogen wurden

Der Umfang der Stichprobe ist $n = 177$.

Summe der t-Werte:

$$\sum_{i=1}^n t_i = 31977.$$

Quadratsumme der t-Werte:

$$\sum_{i=1}^n t_i^2 = 6474243.$$

Varianz s_1 der t-Werte in der Stichprobe:

$$\begin{aligned} s_1^2 &= \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n (t_i - \bar{t})^2 \right) \\ &= \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n t_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n t_i \right)^2 \right) \\ &= 3961,623074. \end{aligned}$$

8.1. Gleichungen und Zwischenergebnisse für die Untersuchungen von SP_1

Summe der y-Werte:

$$\sum_{i=1}^n y_i = 157,5318.$$

Quadratsumme der y-Werte:

$$\sum_{i=1}^n y_i^2 = 159,1167456.$$

Varianz s_2 der y-Werte in der Stichprobe:

$$\begin{aligned}s_2^2 &= \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 \right) \\&= \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n y_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n y_i \right)^2 \right) \\&= 0,10745.\end{aligned}$$

Kovarianz s_{ty} der Stichprobe:

$$\begin{aligned}s_{ty} &= \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n (t_i - \bar{t})(y_i - \bar{y}) \right) \\&= \frac{1}{n-1} \cdot \left(\sum_{i=1}^n t_i y_i - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n t_i \right) \left(\sum_{i=1}^n y_i \right) \right) \\&= b_1 \cdot s_1^2 \\&= 0,00464 \cdot 3961,62307 \\&= 18,38193106.\end{aligned}$$

Dabei ist b_1 der Regressionskoeffizient.

Standardfehler $s_{y,t}$ der Schätzung:

$$\begin{aligned}s_{y,t} &= \sqrt{\frac{(n-1) \cdot s_2^2 - \frac{((n-1) \cdot s_{ty})^2}{(n-1) \cdot s_1^2}}{n-2}} \\&= 0,14928.\end{aligned}$$

8.2. Zwischenergebnisse für die Untersuchungen von HPL:

Sie wurden mit den bei SP_1 benutzten analogen Gleichungen ermittelt.

Summe der y-Werte:

$$\sum_{i=1}^n y_i = 18,07939.$$

Quadratsumme der y-Werte:

$$\sum_{i=1}^n y_i^2 = 2,698731428.$$

Varianz s_2^2 der y-Werte in der Stichprobe:

$$s_2^2 = 4,8411376 \cdot 10^{-3}.$$

Kovarianz s_{ty} der Stichprobe:

$$s_{ty} = 0,00099 \cdot 3961,623074.$$

Standardfehler $s_{y.t}$ der Schätzung:

$$s_{y.t} = 3,10454639 \cdot 10^{-2}.$$

8.3. Konfidenzintervalle

Die Konfidenzintervalle des Mittelwertes mit der Länge 2·1 wurden nach der Gleichung

$$l = c \cdot \frac{h \cdot \sqrt{a}}{\sqrt{n-2}} \quad \text{mit} \quad h^2 = \frac{1}{n} + \frac{(t - \bar{t})^2}{(n-1) \cdot s_1^2}$$

ermittelt; a bedeutet die Summe der Abstandsquadrate für die y-Werte. Es ist

$$\begin{aligned} a &= \sum_{i=1}^n (y_i - b_1 t_i - b_0)^2 \\ &= (n-1)(s_2^2 - b_1^2 \cdot s_1^2), \end{aligned}$$

wobei b_0 der Intercept ist.

Die Konstante c ist die Lösung der Gleichung

$$F(c) = \frac{1}{2} \cdot (1 + \gamma)$$

und kann nach Festlegung der Konfidenzzahl γ - hier 95% - einer Tafel zur Students t-Verteilung ((23), S.405) entnommen werden.

Das Konfidenzintervall der Länge $2 \cdot k$ für den Regressionskoeffizienten erhält man entsprechend aus der Gleichung

$$k = \frac{c \cdot \sqrt{a}}{s_1 \cdot \sqrt{(n-1)(n-2)}} .$$

9. Literaturverzeichnis

- (1) Becker, W., Rapp, W., Schwick, H.G., Störiko, K.
Quantitative Determination of Plasma Proteins
by Immunoprecipitation;
Laboratory Notes for Medical Diagnostics (Beh-
ringwerke) 3 (1969), 51 - 65
- (2) Bellmann, O., Lang, N.
Humanes plazentares Laktogen (HPL) im Serum
und seine diagnostische Bedeutung bei intra-
uteriner Wachstumsretardierung;
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973), 97 - 109
- (3) Bellmann, O., Lang, N.
Humanes plazentares Laktogen (HPL) im Serum
bei Schwangerschaften mit Diabetes mellitus,
Rh-Inkompatibilität, schwerer Gestose und Ge-
mini;
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 110 - 118
- (4) Bohn, H.
Nachweis und Charakterisierung von Schwanger-
schaftsproteinen in der menschlichen Plazenta,
sowie ihre quantitative immunologische Bestim-
mung im Serum schwangerer Frauen;
Arch. Gynäk. 210 (1971) 440 - 457
- (5) Bohn, H.
Isolierung und Charakterisierung des schwanger-
schaftsspezifischen β_1 -Glykoproteins;
Blut 24 (1972) 292 - 302

(6) Bohn,H.

Untersuchungen über das schwangerschaftsspezifische β_1 -Glykoprotein (SP_1);
Arch. Gynäk., im Druck

(7) Bohn,H., Kranz,Th.

Untersuchungen über die Bindung von Steroidhormonen an menschliche Schwangerschaftsproteine;
Arch. Gynäk. 215 (1973) 63 - 71

(8) Bohn,H., Weinmann,E.

Immunologische Unterbrechung der Schwangerschaft bei Affen mit Antikörpern gegen das menschliche schwangerschaftsspezifische β_1 -Glykoprotein (SP_1);
Arch. Gynäk. 217 (1974) 209 - 218

(9) Daume,E., Baudner,S., Bohn,H., Stähler,E. Strohmaier,G.

Serumkonzentrationen eines schwangerschaftsspezifischen Proteins (SP_1) während der normalen Schwangerschaft und bei Gestosen;
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, Vortrag Nr. 246, Wiesbaden 1974

(10) Genazzani,A., Fioretti,P., Cocola,F., Scarselli,G., Mello,G.

Korrelation zwischen trophischem Zustand des Feten bei der Geburt und Konzentration von Choriosomatomammotropin (HCS = HPL) im mütterlichen Plasma;
Berichte über die gesamte Gynäkologie und Geburtshilfe 107 (1973/74) 435, Springer-Verlag Berlin·Heidelberg·New York

(11) Genazzani, A.

Chorion-Somatomammotropin-Plasmakontrolle hat sich als Index der Plazentarfunktion bestätigt; Medical Tribune Kongreßbericht vom 21. Sept. 1971

(12) Hähn, N., Kreikenbaum, K., Kraft, K.

Überwachung der normalen und pathologischen Schwangerschaft durch Bestimmung der HCS- und Gesamtöstrogen-Konzentration;
Dtsch. med. Wschr. 99 (1974) 1489 - 1491

(13) Hähn, N., Turner, E., v. z. Mühlen, A., Haller, J.

Vergleichende Untersuchungen zweier Radioimmunoassays zur schnellen Bestimmung von HCS;
Zbl. f. Gynäk. 96 (1974) 1441 - 1447

(14) Ito, Y., Higashi, K.

Studies on the prolactinlike substance in human placenta II;
Berichte über die gesamte Gynäkologie und Geburtshilfe 79 (1962) 324 Springer-Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg

(15) Janisch, H., Spona, J.

Serum HPL bei normaler und bedrohter Frühschwangerschaft: Diagnostik und Prognostik;
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 349 - 355

(16) Josimovich, J. B., MacLaren, J. A.

Presence in human placenta and term serum of highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone;
Berichte über die gesamte Gynäkologie und Geburtshilfe 81 (1963) 314 Springer-Verlag
Berlin-Göttingen-Heidelberg

- (17) Keller, P.J., Greub, H., Gerber, C., Schreiner, W.E.
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta.
I. Radioimmunologische Bestimmung und Bedeutung
des plazentaren Laktogens;
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 1 (1970) 149 - 161
- (18) Keller, P.J., Gerber, C., Greub, H.
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta.
II. Sekretion, Abbau und Ausscheidung von HPL
und HCG;
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2 (1971) 99 - 107
- (19) Keller, P.J., Gerber, C., Soltermann, R.
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta.
III. Die HPL-Aktivität im Schwangerenserum bei
Hypertonie, Spätgestose und Praeeklampsie;
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2 (1971) 109
- (20) Keller, P.J., Gerber, C., Kopper, E.
Die Proteohormone der menschlichen Plazenta.
IV. Die HPL-Aktivität im Serum bei Diabetes,
Rhesusinkompatibilität, Übertragung, Blasen-
mole und anderen Schwangerschaftskomplikationen;
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 3 (1972) 31 - 38
- (21) Keller, P.J.
Die hormonale Früherkennung der fetalen Gefähr-
dung in der Schwangerschaft;
Geburtsh. u. Frauenheilk. 31 (1971) 973 - 979
- (22) Klingmüller-Anting, U., Dudenhausen, J.W., Dudenhausen, R.R.
Vogel, M.
Beziehungen des humanen plazentaren Laktogens
im mütterlichen Serum in der Spätschwangerschaft
zur Zottenoberfläche und zum Zottenreifegrad
der Plazenta;
Z. Geburtsh. Perinat. 179 (1975) 132 - 138

(23) Kreyszig, E.

Statistische Methoden und ihre Anwendungen;
4. Aufl. (1973) Verl. Vandenhoeck & Ruprecht,
Göttingen

(24) Letchworth, A.T., Boardman, R.J., Bristow, Ch., Landon, J.,
Chard, T.

A rapid semi-automated method for the measurement of Human Chorionic somatomammotropin. The normal range in the third trimester and its relation to fetal weight;
J. of Obstet. a. Gynaec. of the Brit. Commonw.
78 (1971) 542 - 548

(25) Melchert, F.

Human Chorionic Somato-Mammotropin (HCS) in der normalen Frühschwangerschaft und bei drohendem Abort;
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 515 - 519

(26) Pschyrembel, W.

Praktische Geburtshilfe und geburtshilfliche Operationen;
14. Aufl. (1973) Verl. Walter de Gruyter,
Berlin - New York

(27) Sachs, L.

Statistische Auswertungsmethoden;
4. Aufl. (1973) Berlin-Heidelberg-New York

(28) Saxena, B., Refetoff, S., Emerson, K., Selenkow, H.

A rapid radioimmunoassay of human placental lactogen;
Americ. J. Obstet. Gynec. 101 (1968) 874 - 885

- (29) Schmitt,R., Roll,H., Hepp,H.
Menschliches Plazenta-Laktogen in der normalen
Schwangerschaft;
Z. Geburtsh. Perinat. 176 (1972) 360 - 396
- (30) Schmitt,R., Roll,H., Hepp,H., Schneller,H.
Menschliches Plazenta-Laktogen in der Risiko-
schwangerschaft;
Z. Geburtsh. Perinat. 177 (1973) 118 - 128
- (31) Schmitt,R., Schlegel,A.
Schnellbestimmung von menschlichem Chorion-
somatotropin (HCS) zur Überwachung der Risiko-
schwangerschaften;
Zbl. Gynäk. 97 (1975) 99 - 107
- (32) Siebert,W., Meitinger,C., Vogt,W., Sandel,P.
Serum-HPL bei intrauteriner Wachstumsretar-
dierung während der Spätschwangerschaft;
Geburtsh. u. Frauenheilk. 34 (1974) 520 - 524
- (33) Siebert,W.
Diagnostik der Plazentainsuffizienz;
Dtsch. Ärztebl. 22 (1973) 1473
- (34) Spellacy,W.N., Carlson,K.L., Birk,S.A.
Dynamics of human placental lactogen;
Americ. Obstet. Gynec. 96 (1966) 1164 - 1173
- (35) Spellacy,W.N., Teoh,E.S., Buhi,W.C., Birk,S.A.,
Mc Creary,S.A.
Value of human chorionic somatomammotropin in
managing high-risk pregnancies;
Americ. J. Obstet. Gynec. 109 (1971) 588

(36) Spellacy, W.N.

Immunoassay of Human Placental Lactogen:
Physiological studies in normal and abnormal
pregnancy; Lactogenic Hormones;
Ciba Foundation (1971) 223 - 235

(37) Weber, H., Heller, S., Kidess, E., Kunz, S., Traut, H.

Das Verhalten des HPL-Spiegels im Serum und
die Östriolausscheidung bei Schwangeren
unter der Behandlung der EPH-Gestose mit
Heparin und Complamin;
Med. Welt 23 (1972) 1948

Meine akademischen Lehrer waren die Herren
Professoren und Dozenten:

Amon, Aurich, Bommer, Buchholz, Daume, Dehnicke,
Dimroth, Dölle, Enghardt, Exner, Friederich,
Ganz, Graul, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Hensel,
Heß, Hildebrandt, Hort, Jakob, Karlson, Klaus,
Kleinsasser, Koecke, Koransky, Korb, Lauer,
Linneweh, Mann, Mannheim, Martini, Petry, Pots,
Reim, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-
Moormann, Seidel, Siegert, Uhlarik, Walcher,
Wehrmeyer.

Meinem Lehrer, Herrn Professor Dr. L. Daume, gilt mein besonderer Dank für die Anregungen zu den vorliegenden Untersuchungen und seine Unterstützung während der Erstellung der Arbeit. Neben seiner umfangreichen klinischen Tätigkeit fand er immer wieder Zeit für meine Fragen und zeigte Interesse am Fortgang der Untersuchungen.

Zu danken habe ich auch Herrn Professor Dr. R. Buchholz, der mir in seinem Hause das Sammeln der Blutproben ermöglichte, den Behringwerken, die mir das Material für die laborchemischen Bestimmungen zur Verfügung stellten und Herrn Dr. G. Himmelmann für seine Mühe um die Konzeption der statistischen Auswertung.

Lebenslauf

Am 7. Mai 1949 wurde ich in Göppingen als Tochter des Dr. med. Eugen Strohmaier und seiner Ehefrau Hertha, geb. Gast, geboren. 1956 erfolgte die Einschulung in Gerlingen/Württ. und 1958 eine Umschulung in die Volksschule Calmbach (Krs. Calw). Im Frühjahr 1956 wurde ich ins Progymnasium Wildbad aufgenommen. Vom Januar 1961 bis zum Abitur im Juni 1968 besuchte ich die Luisenschule in Bad Hersfeld. Die Schulwechsel waren durch berufliche Veränderungen meines Vaters bedingt. Im Oktober 1968 nahm ich in Marburg/Lahn das Medizinstudium auf, das ich am 6. Dezember 1974 mit dem Staatsexamen abschloß. Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich an der Universitätsfrauenklinik Marburg und an der Inneren und Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Ziegenhain. Dort bin ich seit 1. September 1976 als Assistenzärztin an der Abteilung für Innere Medizin tätig. Am 14. März 1975 heiratete ich den Oberstudienrat Oswald Lampalzer.

